

**REGIONALE SYMPATHEKTOMIE AM HERZEN:
TECHNIKEN, VERIFIZIERUNG UND
ANWENDUNGSMÖGLICHKEITEN**

Emeran Mayer

1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555625_0024

Aus dem Physiologischen Institut der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. K. Thureau
Prof. Dr. med. E. Gerlach
Prof. Dr. med. G. ten Bruggencate

REGIONALE SYMPATHEKTOMIE AM HERZEN:
TECHNIKEN, VERIFIZIERUNG UND ANWENDUNGSMÖGLICHKEITEN



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von

Emeran Mayer

Traunstein

1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter:

Prof. Dr. E. Bassenge

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. G. ten Bruggencate

Dekan:

Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 26. 4. 1977



MEINEN ELTERN

"REGIONALE SYMPATHEKTOMIE AM HERZEN:

TECHNIKEN, VERIFIZIERUNG UND ANWENDUNGSMÖGLICHKEITEN"

A) <u>EINLEITUNG:</u>	1
I) Warum regionale Sympathektomie eines Herzabschnittes? Vorteile und Anwendbarkeit des Modells.	1
II) Regionale chirurgische Denervierung und ihre Verifizierung.	3
III) Pharmakologische und physiologische Voraussetzungen für die regionale Sympathektomie mit 6-Hydroxydopamin und ihre Verifizierung.	6
B) <u>METHODEN:</u>	14
I) Erzeugung der regionalen Sympathektomie eines Herzabschnittes.	14
a) Chirurgische Denervierung eines Herzabschnittes	14
b) Chemische Sympathektomie eines Herzabschnittes durch lokale 6-Hydroxydopamin-Anwendung.	14
c) Generalisierte chemische Sympathektomie durch systemische 6-Hydroxydopamin-Anwendung.	17
II) Verifizierung der regionalen Sympathektomie	17
a) Retinierung von i.v.-appliziertem ^{14}C -Noradrenalin im Myokard von wachen Hunden.	17
b) Myokardiale Aufnahme von ^3H -Noradrenalin in vitro.	20
c) Stimulus-induzierte Freisetzung von Aktivität nach Inkubation mit ^3H -Noradrenalin.	21
d) Vergleichende Kontraktilitätsmessung bei Reizung des Ganglion Stellatum.	23
C) <u>ERGEBNISSE:</u>	25
I) Myokardiale Retinierung von markiertem Noradrenalin nach intravenöser Gabe in vivo.	25
II) Myokardiale Aufnahme von markiertem Noradrenalin in vitro.	30

III)	Stimulus-induzierte Freisetzung von Aktivität nach Inkubation mit markiertem Noradrenalin.	40
IV)	Vergleichende Kontraktilitätsmessung bei Reizung des Ganglion Stellatum.	40
D)	<u>ADDENDUM ZU DEN ERGEBNISSEN:</u>	44
	<u>RELATIVE DURCHBLUTUNGSVERTEILUNG IM REGIONAL SYMPATHEKTOMIERTEN HUNDEHERZEN.</u>	
E)	<u>DISKUSSION:</u>	49
I)	Pharmakologische Grundlagen zur Bewertung der regionalen Sympathektomie.	49
II)	Untersuchungen über die neuronale Transmitteraufnahme zur Bewertung der regionalen Sympathektomie.	53
	a) Myokardiale Retinierung von markiertem Noradrenalin in vivo.	53
	b) Myokardiale Aufnahme von markiertem Noradrenalin in vitro.	59
III)	Untersuchungen der neuronalen Transmitterfreisetzung zur Bewertung der regionalen Sympathektomie.	65
IV)	Bewertung und Anwendungsmöglichkeiten der entwickelten Modelle zur regionalen Myokardsympathektomie.	74
F)	<u>ZUSAMMENFASSUNG.</u>	80
G)	<u>LITERATUR.</u>	83
H)	<u>LEBENS LAUF.</u>	104
I)	<u>ANMERKUNGEN.</u>	105

A EINLEITUNG

I. Warum regionale Sympathektomie eines Herzabschnittes? Vorteile und Anwendbarkeit des Modells.

Die Bedeutung der sympathischen Herznerven für Wachstum und Differenzierung von Herzmuskelzellen, für die Durchblutungsregulation sowie für den Myokardstoffwechsel ist wegen der Interferenz von nervösen und metabolischen Faktoren am Herzen schwer zu bewerten. Die Zielsetzung dieser Arbeit war es, ein Modell zu schaffen, das es erlaubt am wachen Tier diese nervösen Einflüsse gesondert zu studieren.

Die klassische Methode, um die relative physiologische Bedeutung nervöser und neurohumoraler Parameter auf die Funktion eines komplex gesteuerten Organs zu bestimmen, ist die selektive Zerstörung oder funktionelle Eliminierung dieser Einflüsse. Das Ausmaß und die Art der Ausfallserscheinungen nach einer solchen Prozedur gibt Hinweise über die funktionelle Bedeutung dieser Größen im intakten Organ.

CANNON wandte diese Methode zur Erforschung der allgemeinen homöostatischen Funktion des sympathischen Nervensystems an. Auf diese Weise konnten er und seine Mitarbeiter erstmals zeigen, daß die Integrität der sympathischen Innervation zwar für die Regulation von Blutdruck und Körpertemperatur erforderlich ist, jedoch keine absolut notwendige Voraussetzung für das Überleben von Tieren unter Laborbedingungen darstellt (29, 30, 179). Die Entdeckung der selektiv zerstörenden Wirkung von 6-Hydroxy-Dopamin (6-OH-DA) auf postganglionäre noradrenerge Nervenendigungen und seine Anwendung zur generalisierten Sympathektomie (siehe unten) erlaubt zwar die operationsbedingten Nebeneffekte zu eliminieren. Die starke Beeinträchtigung des Gesamtorganismus durch autonome Dysregulation macht jedoch eine Beurteilung der Bedeutung von sympathischen Einflüssen auf einzelne Organe bei beiden Denervierungsmethoden äußerst schwierig.

Um dieses Problem zu umgehen, versuchte man die selektive Denervierung einzelner Organe. Diese Methode erlaubt die Ausfallerscheinungen in einem Organ zu studieren, das sich in einem mehr oder weniger physiologischen Milieu befindet. Die gefundenen Unterschiede zu Kontrolltieren sind daher hauptsächlich durch Ausfall der direkten Innervierung des Organs bedingt, und nicht so sehr durch einen veränderten Zustand des Gesamtorganismus oder durch fehlende Einflüsse von anderen Organen.

Besonders geeignet ist die Methode zur Untersuchung von Organen, die paarig im Organismus angelegt sind und eine sympathische Innervation aufweisen, die unilateral unterbrochen werden kann. Dazu gehören unter anderem Iris (69), Nickhaut (132, 189), Speicheldrüse (183), Gefäße der Extremitäten (60), der Hirnhemisphären (69) und die Zentralarterie des Kaninchenohrs (14). In solchen Modellen dient die kontralaterale Seite als Kontrolle, die sich nur durch Intaktheit der Innervation von der anderen Seite unterscheidet. Für denerviertes und innerviertes Organ sind alle anderen Bedingungen nahezu gleich.

Die Verwirklichung ähnlicher Untersuchungsbedingungen wird am Herzen sowohl durch die Anatomie des Organs wie die Komplexität der Innervation erschwert. Die vollständige Denervierung des Herzens erfordert operativ aufwendige Techniken (39, 41, 151, 220). Schwer zu reproduzierende Operationsmethoden und Unterschiede in der Dauer und Vollständigkeit des postoperativen Rekonvaleszenz erlauben nicht immer eindeutige Bewertung solcher Untersuchungen (57). Bei chirurgischer Denervierung des Herzens ist keine selektive Zerstörung efferenter Bahnen möglich, der Ausfall aller afferenten Bahnen, mit ihrer Bedeutung für bestimmte Reflexkreise, nicht zu vermeiden.

Immerhin ermöglichten Untersuchungen an vollständig denervierten Herzen Aussagen über die funktionelle Bedeutung der sympathischen Herznerven bei Reaktion des Herzens

auf körperliche Anstrengung (61, 63, 62, 49), für den maximalen Sauerstoffverbrauch bei Belastung (15, 58, 59), bei Änderung des Blutdrucks (42, 64, 96, 135, 214), bei Hypoxie und Anämie (93, 97) und bei der Genese von Arrhythmien (68, 180). Untersuchungen über direkten sympathischen Einfluß auf Metabolismus und chemische Zusammensetzung des Myokards bleiben widersprüchlich (57), da wegen des Fehlens eines Kontrollorganabschnittes keine Unterscheidung zwischen unspezifischen Traumatisierungen und kausalen Effekten möglich ist.

Deshalb wurde versucht, in dem nicht paarig angelegten Organ "Herz" eine experimentelle Situation herbeizuführen, wie sie bei unilateraler Denervierung von paarig angelegten Organen besteht.

Dabei bietet die Anatomie des linken Herzventrikels in zweierlei Hinsicht Voraussetzungen, die Situation eines paarigen Organs zu simulieren:

1. Die arterielle Versorgung durch zwei vergleichbare Aufzweigungen der linken Koronararterie.
2. Die regional getrennte Innervierung des frontalen und des dorsolateralen Teils des linken Ventrikels.
(160, 164, 182, 226).

Wir wählten zwei Wege zur regionalen sympathischen Denervierung des linken Ventrikels:

Die chirurgische Sympathektomie sowie die chemische Sympathektomie mit 6-OH-DA. Zum Verständnis der beiden Methoden ist eine kurze Diskussion ihres Wirkungsmechanismus erforderlich.

II. Regionale chirurgische Denervierung und ihre Verifizierung.

Ursprung und peripherer Verlauf der autonomen Nervenbahnen des Hundeherzens sind von verschiedenen Autoren beschrieben worden (160, 164, 182, 226). Auch die Existenz eines epikardialen und endokardialen Plexus konnte gezeigt werden (164, 226). Untersuchungen über die funktionelle Zuordnung definierter Nervenbahnen zu Regionen des Hundemyokards

zeigten ausgeprägte regionale Zuordnung der efferenten sympathischen Kontrolle, trotz beträchtlicher Überlappung der einzelnen Nervenbahnen (171). Unter anderen beschrieben die Autoren den Verlauf eines bestimmten Nervenastes ("lateraler Ast des ventromedialen Nerven"), der auf der dorsolateralen Hälfte des linken Ventrikels den sogenannten dorsalen ventrikulären Plexus bildet (171). Ein Teil der sympathischen Innervation folgt allerdings auch den Koronararterien (56).

Ausgehend von diesen Voraussetzungen haben wir untersucht, ob die experimentelle Möglichkeit gegeben ist, eine vollständige, aber auf den dorsolateralen Teil des linken Ventrikels begrenzte Sympathektomie durchzuführen. Bei gemeinsamem Verlauf werden bei der Durchtrennung adrenerger Effektorbahnen auch sensorische, sowie vagale Effektorbahnen unterbrochen.

"Chirurgische Sympathektomie" bedeutet hier: Durchtrennung postganglionärer adrenerger Nervenbahnen. Im Gegensatz zur Dezentralisierung (Durchtrennung präganglionärer Bahnen), bei der präganglionäre cholinerge Fasern degenerieren, (23, 50, 82) führt diese Sympathektomie zu einer Zerstörung der distalen Nervenenden (156, 216, 221). Elektronenmikroskopische Untersuchungen an denervierten Strukturen (216, 261) sprechen für einen regelmäßigen Ablauf feinstruktureller Änderungen vom Auftreten elektronendichter Änderungen am Axon bis zur allmählichen Phagozytose degenerierter Axone durch Schwannsche Zellen. Die morphologischen Veränderungen stehen in guter Korrelation zur allmählichen Abnahme endogener NoradrenalinKonzentrationen (216), wie auch zur verminderten Retinierung exogenen Noradrenalins (189). Mit Degeneration der postganglionären Nerven ändern sich auch Aktivitäten von Noradrenalin auf- und -abbauenden Enzymen (5, 26, 31, 81).

Das Intervall von der Durchtrennung postganglionärer Nerven bis zur Abnahme der endogenen NoradrenalinKonzentrationen weist große Organ- und speziesspezifische Unterschiede auf. So ist 24 Stunden nach Entfernung des Ganglion cervicale

superior bei der Ratte die endogene Noradrenalin-konzentration in der Speicheldrüse auf nicht meßbare Werte reduziert (110). In der Milz hingegen findet man bis zu 48 Stunden nach Entfernung des Ganglion coeliacum superior keine Abnahme der Noradrenalin-konzentration; der steile Abfall findet in den nächsten 48 Stunden statt (204). Die Ursache für verschiedene Degenerationsintervalle ist nicht geklärt, möglicherweise spielt die Entfernung zwischen der Durchtrennungsstelle und den Nervenendigungen dabei eine Rolle (204).

Das Ausmaß der Degeneration hängt von der Vollständigkeit der Durchtrennung aller Nervenbahnen ab. Bei Organen, die ihre postganglionären Fasern fast ausschließlich von einem Ganglion beziehen (Iris, Nickhaut) fallen nach Durchtrennung die endogenen Noradrenalin-konzentrationen auf minimale Werte (69, 127, 132, 183, 189). Um vergleichbare Effekte am Herzen mit seinem weitaus komplexen Innervationsmuster zu erzielen, wurden die Techniken der Abtragung des Perikards mit Mediastinum (40), der Homotransplantation (220) und der Autotransplantation (39, 41, 168) angewendet.

COOPER (40) fand am denervierten Hundeherzen ("regional neuronal ablation") eine Reduktion endogener Noradrenalin-konzentrationen auf ca 50 % am 1. und 2. postoperativen Tag, während vom 3. bis zum 68. Tag nur mehr ca 7 % des Ausgangswertes vorhanden waren. COOPER (40) gibt ein Minimum von 3 Tagen für die Entleerung myokardialer Noradrenalin-speicher nach chirurgischer Sympathektomie an. Degenerative Veränderungen nach Autotransplantation sind zeitlich begrenzt. Antworten auf pharmakologische Stimulierung, auf elektrische Reizung des Gehirns (165), der sympathischen Nerven und des Vagus (224) normalisieren sich 10 - 12 Monate nach Autotransplantation, was eine Reinnervation des Herzens bedeutet (225).

Da es sich 3 - 4 Tage nach chirurgischer Denervierung um eine vollständige Degeneration postganglionärer Nervenstrukturen handelt, ist das Ausmaß der neuronalen Reti-

nierung von markiertem Noradrenalin zu diesem Zeitpunkt ein guter Index für die Anzahl noch vorhandener intakter Nervenendigungen. Ergänzende funktionelle Untersuchungen, wie sie bei der regionalen chemischen Sympathektomie mit 6-OH-DA durchgeführt wurden (siehe Seite 11), sind daher nicht erforderlich.

Zur Verifizierung der Vollständigkeit der regionalen chirurgischen Sympathektomie und ihrer topographischen Begrenzung führten wir daher folgende Untersuchungen durch:

1. In vivo Retinierung von i.v. appliziertem markiertem Noradrenalin und Differenzierung der retinierten Aktivität hinsichtlich verschiedener Abbauprodukte.
2. In situ Kontraktilitätsbeurteilung im sympathektomierten Abschnitt und im Kontrollabschnitt durch Messung der maximalen isometrischen Spannungsentwicklung bei elektrischer Ganglion-stellatum-Reizung.

Diese Studien wurden durchgeführt:

1. In Herzen von völlig unbehandelten Hunden.
2. Im Sympathektomieabschnitt und im Kontrollabschnitt von regional chirurgisch sympathektomierten Hunden.

III. Pharmakologische und physiologische Voraussetzungen für die regionale Sympathektomie mit 6-OH-DA und ihre Verifizierung.

THOENEN und TRANZER entdeckten 1967 die Möglichkeit der selektiven chemischen Sympathektomie durch 6-OH-DA, als sie die zelluläre Lokalisation verschiedener Phenyl-Ethyl-Amine untersuchten (205,209,210,211). Als "chemische Sympathektomie" wird die Degeneration aller peripheren adrenergen Nervenendigungen bezeichnet (138).

Die Selektivität der toxischen Wirkung von 6-OH-DA auf die adrenergen Nervenendigungen beruht auf der selektiven Anreicherung der zelltoxischen Substanz in noradrenergen Nervenendigungen. Selektive Akkumulierung in Nervenendigungen und Affinität zum Aufnahmemechanismus der terminalen Axonmembran wurden sowohl pharmakokinetisch (66,206) wie auch durch autoradiographische Methoden dokumentiert

(143, 150). Untersuchungen mit Desipramin (13, 21, 66, 157) und Reserpin (138,176) über den intrazellulären Mechanismus der 6-OH-DA Wirkung zeigen, daß die intraneuronale, extragranuläre Konzentration von 6-OH-DA für die Auslösung der Degeneration der Nervenendigungen entscheidend ist.

Bei der Anreicherung von 6-OH-DA kommt es analog der Wirkung indirekter Sympathomimetika zu einer Freisetzung von Noradrenalin und damit zu einer konzentrationsabhängigen sympathomimetischen Reaktion (51, 52, 217, 100, 101, 86). Die 6-OH-DA Wirkung besteht in einer selektiven Zerstörung der Nervenendigungen bei Erhaltenbleiben von nichtterminalen Neuronbestandteilen (206). Als Mechanismus wird hierfür unter anderem die größere Effizienz der terminalen 6-OH-DA-Akkumulation diskutiert, die durch ein höheres Verhältnis von Membranoberfläche zu Innenvolumen bedingt ist (118,138,176). Entscheidend für definitive degenerative Veränderungen ist das Erreichen einer kritischen intraneuronalen Schwellenkonzentration von 6-OH-DA. Dieser kritische Wert soll in derselben Größenordnung wie die normale NoradrenalinKonzentration in den sympathischen Nervenendigungen liegen (25) doch sind hier nur Schätzungen möglich, da 6-OH-DA seine eigenen Bindungsstellen zerstört (222). Bei niedriger Dosierung kommt es zu einer zeitweisen Beeinträchtigung von endogener NoradrenalinKonzentration und Noradrenalin-aufnahmefähigkeit, die sich reversibel im Lauf einiger Stunden normalisieren (6, 208). Ist einmal die nötige Schwellenkonzentration erreicht, so tritt zunächst Ausfall der Fähigkeit zur Fortleitung von Aktionspotentialen ein (100,101), während die Monoaminanreicherung noch relativ intakt ist. Mit der völligen Zerstörung der Nervenendigung erfolgt dann der Verlust der Fähigkeit zur Monoaminanreicherung (156), des endogenen Noradrenalingehaltes (207), und der Synthesekapazität (207). Elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigen ein ähnliches Bild wie nach chirurgischer Denervierung (13,118,206,211,

150) bei völliger Intaktheit aller benachbarter Strukturen, einschließlich cholinerges Neurone, Schwann'scher Zellen, glatter Muskelzellen und Endothelzellen (186, 209, 206, 211).

Für den nicht vollständig geklärten molekularen Mechanismus der toxischen Wirkung von 6-OH-DA gibt es mehrere Hypothesen. So werden intrazelluläre Bildung von Wasserstoffperoxyd (105, 107), Bildung von Superoxyd- und Hydroxy-Radikalen (108), sowie die Bildung von ortho- und para-Chinonen aus 6-OH-DA und ihre irreversible Bindung an Proteine als Ursachen der Degeneration diskutiert (109, 177, 178). Schließlich ist auch die Wirkung intraneuronaler Hypoxie per se durch Oxidation intraneuronaler 6-OH-DA's erwogen worden (106).

Für verschiedene Spezies wurden Dosierungsschemata entwickelt, die bei peripherer Anwendung von 6-OH-DA eine funktionell vollständige Sympathektomie ergeben (86, 102, 206). Das Prinzip der Dosierungsschemata für 6-OH-DA bei der generalisierten Sympathektomie besteht darin, mehrere Dosen ansteigender Konzentration in einem Zeitraum von wenigen Tagen zu applizieren (86, 102, 206). Dabei sind der möglichst hoch zu dosierenden Anfangsdosis von der noch verträglichen sympathomimetischen Antwort des Tieres gewisse Grenzen gesetzt (8, 86).

Die Anwendung von 6-OH-DA für ein Modell der regional begrenzten Sympathektomie eines Herzabschnittes erforderte jedoch einen anderen Ansatz und ein anderes experimentelles Vorgehen als bei generalisierter chemischer Sympathektomie. Einerseits mußte die 6-OH-DA-Dosis hoch genug sein, um in den Nervenendigungen des zur Sympathektomie vorgesehenen Abschnittes die effektive Schwellendosis zu erreichen. Andererseits mußte sie so knapp wie möglich gehalten werden, damit eine adrenerge Degeneration im Kontrollabschnitt durch nicht aufgenommenes und aus dem Sympathektomieabschnitt ausgeschwemmtes 6-OH-DA vermieden wurde.

Zu diesem Zweck wurde versucht, mit wiederholten minimalen Dosen von 6-OH-DA direkt in die Koronararterie in dem zur

Sympathektomie vorgesehenen Abschnitt eine Anreicherung der Substanz zu ermöglichen. Eine vorübergehende Drosselung des koronararteriellen Einstroms während und kurze Zeit nach der Injektion sollte sowohl die Akkumulation der Substanz in den Nervenendigungen erleichtern, als auch die Ausschwemmung reduzieren. Bei der wiederholten Applizierung von 6-OH-DA ist zu beobachten, daß durch eine vorausgehende suboptimale 6-OH-DA-Dosis reversibel geschädigte Nervenendigungen eine gewisse Zeit (mindestens 24 Stunden) in ihren Monoaminaufnahmemechanismus und damit die Anreicherungsfähigkeit für 6-OH-DA beeinträchtigt sind (206). Diese verminderte Aufnahmekapazität kann man entweder durch höhere Dosen oder durch ein genügend langes Erholungsintervall umgehen.

Hinweise für die Effektivität intrakoronarer 6-OH-DA Injektionen gibt es indirekt aus Untersuchungen über myokardiale Extraktionsfähigkeit für Noradrenalin. Bei einer einzigen Passage kann das Myokard 74 % einer arteriell angebotenen Noradrenalinosis extrahieren (35). Da die Affinität des neuronalen Aufnahmemechanismus für 6-OH-DA nur geringfügig unter der für Noradrenalin liegt (138), sollte diese Fraktion des extrahierten 6-OH-DA bei einer 40 Sekunden dauernden Drosselung der Perfusion während der Injektion noch höher liegen.

Bei der hier durchgeführten Injektion von 6-OH-DA in eine Koronararterie handelt es sich aus oben diskutierten Gründen sowohl wegen der minimalen verwendeten 6-OH-DA-Dosen als auch wegen der kurzen Einwirkungszeit für injiziertes 6-OH-DA um einen Grenzbereich der Anwendung dieses Pharmakons. Deshalb muß man sich über Kriterien im Klaren sein, die möglicherweise unterschiedliche Empfindlichkeiten von innervierten Geweben gegenüber degenerativen 6-OH-DA-Effekten bewirken können. So wäre eine Situation vorstellbar, in der zwar ein Großteil der Nervenendigungen zerstört wird, eine weniger empfindliche Population jedoch funktionsfähig bleibt. Daß es solche Unterschiede sowohl zwischen verschiedenen Organen, wie auch regional am selben Organ

gibt, wurde ausführlich diskutiert (138). Für die Ratte wurde größte Empfindlichkeit der Ventrikel gegenüber minimaler Empfindlichkeit der großen Arterien und des Vas deferens beschrieben (206). Ausführliche Untersuchungen am Rattenherz zeigten eine weitaus größere Empfindlichkeit der Innervation der Ventrikel im Vergleich zu derjenigen der Vorhöfe gegenüber 6-OH-DA (7). Als Ursache für diese Unterschiede wurden Länge des postganglionären Neurons diskutiert (157), sowie Unterschiede in Diffusionsbedingungen und Aufnahmecharakteristiken von Nervenendigungen in verschiedenen Geweben (175).

Eine entscheidende Rolle spielen dabei wohl auch Durchblutungsunterschiede im Verhältnis zur Organgröße und Innervationsdichte. Je dichter ein Organ innerviert ist, um so kleiner ist die 6-OH-DA Konzentration pro einzelne Nervenendigung, bei einer bestimmten Durchblutung. Bei der relativen Resistenz der Innervation von Blutgefäßen gegenüber 6-OH-DA spielen sicher die Lage der Nervenendigungen innerhalb der Gefäßwand eine Rolle (204). Intima und Media stellen möglicherweise eine Diffusionsbarriere zwischen intravasalem Lumen und den zwischen Adventitia und Media gelegenen Nervenendigungen dar (204). Es gibt Anzeichen dafür, daß das Ausmaß der Empfindlichkeit von der Existenz und Zahl der vasa vasorum abhängig ist.

Demnach könnte es am Herz-Ventrikel Empfindlichkeitsunterschiede in folgender Hinsicht geben:

1. Unterschiede zwischen Nervenendigungen im Herzmuskel und in den Koronargefäßen.

Untersuchungen von GOLDMANN und Mitarbeitern (94) zeigen jedoch, daß die Innervation der glatten Gefäßmuskulatur am Herzen im Vergleich zu anderen Gefäßen größere Empfindlichkeit gegenüber 6-OH-DA und ein längeres Zeitintervall bis zum Auftreten von Regenerationserscheinungen zeigt.

2. Unterschiede zwischen Innen- und Außenschicht des linken Ventrikels.

Untersuchungen der transmuralen Durchblutungsverteilung

am Herzen zeigen eine höhere Ruhe-Durchblutung der Innenschicht (114). Eigene Untersuchungen über die Aufnahmecharakteristik noradrenerger Nerven in Innen- und Außenschicht von unbehandelten Ventrikeln zeigen eine größere Innervationsdichte der Außenschicht (siehe Seite 37). Für die Außenschicht wäre als die oben diskutierte ungünstige Situation von größerer Zahl von Nervenendigungen bei kleinerer Durchblutung, d.h. geringere 6-OH-DA Konzentration pro Nervenendigung gegeben. Bei der funktionellen Untersuchung unseres Modells mußte die Möglichkeit der Empfindlichkeitsunterschiede geprüft werden.

Zur Erarbeitung eines möglichst günstigen Anwendungsschemas (Anzahl der intrakoronaren 6-OH-DA-Injektionen, Einzeldosierungen und zeitliches Intervall) wurde zunächst als Orientierungstest die in vivo Retinierung von Radioaktivität im behandelten und im unbehandelten Myokardabschnitt nach intravenöser Injektion von markiertem Noradrenalin untersucht (siehe Seite 25).

Um das Ausmaß bzw. die Vollständigkeit und topographische Begrenzung unserer Sympathektomie beurteilen zu können, unterzogen wir unsere regional sympathektomierten Herzen verschiedenen funktionellen Untersuchungen.

1. Differenzierung der vom Myokard in vivo retinierten Aktivität nach i.v. Applizierung von markiertem Noradrenalin hinsichtlich verschiedener Noradrenalinabbauprodukte.
2. In vitro Aufnahme von markiertem Noradrenalin durch Myokardgewebe zur Ermittlung der initialen Geschwindigkeit der neuronalen Anreicherung und Ableitung von kinetischen Konstanten. Differenzierung nach Innen- und Außenschicht.
3. In vitro Freisetzung von markiertem Noradrenalin aus Myokardgewebe und isolierten Koronargefäßabschnitten durch elektrische Feldstimulierung.
4. In situ Kontraktilitätsbeurteilung im sympathektomierten Abschnitt und im Kontrollabschnitt durch Messung der maximalen isometrischen Spannungsentwicklung bei elektrischer Ganglion-stellatum Reizung.

Diese Studien wurden durchgeführt:

1. In Herzen von unbehandelten Hunden.
2. Im Sympathektomieabschnitt und im Kontrollabschnitt der Herzen von Hunden nach Behandlung mit intrakoronaren Injektionen von 6-OH-DA.
3. Im Herzen von Hunden nach generalisierter Sympathektomie mit 6-OH-DA.

Befunde über die Noradrenalin Retinierung in vivo, differenziert nach den Noradrenalinabbauprodukten zur Charakterisierung von neuronalen und extraneuronalen Kompartimenten, geben das Gleichgewicht zwischen Aufnahme, Speicherung und Freisetzung von exogenem Noradrenalin wieder und sind damit ein Index für den Funktions-Zustand der Nervenendigungen.

Um aus diesem multifaktoriellen Geschehen speziell die Fähigkeit zur initialen intraneuronalen Aufnahme von exogenem Noradrenalin zu untersuchen, wurden Versuche über die Aufnahmegeschwindigkeit von markiertem Noradrenalin in Myokardgewebe unternommen. Dabei wurde ebenfalls in verschiedene Aufnahmekompartimente differenziert durch selektive pharmakologische Blockierung. Da die Fähigkeit der sympathischen Nervenendigungen zur initialen Aminaufnahme erst relativ spät im Verlauf der durch 6-OH-DA bedingten degenerativen Veränderungen beeinträchtigt wird (100,101,138) erscheint diese Untersuchung besonders gut geeignet, das Ausmaß der Sympathektomie quantitativ zu erfassen.

Sehr früh innerhalb der zeitlichen Abfolge der Wirkungen von 6-OH-DA wird die Bildung von fortgeleiteten Aktionspotentialen in der sympathischen Nervenendigung und damit die Reiz-induzierte Noradrenalinfreisetzung beeinträchtigt (100, 101). Vergleichende Kontraktilitätsmessung bei Ganglion stellatum Reizung in situ dienten als Orientierungsdaten für nähere in vitro Untersuchungen der Reiz-induzierten Transmitterfreisetzung.

Die Bestimmung endogener NoradrenalinKonzentration läßt bei der chemischen Sympathektomie mit 6-OH-DA keine Aussage über

Persistenz von funktionellen Nervenendigungen zu. Wie oben ausführlich diskutiert, werden durch 6-OH-DA nur die Nervenendigungen zerstört bei Erhaltenbleiben von nicht terminalen Axonstümpfen. Elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigen eine Anreicherung von Noradrenalin-enthaltenden Granula in diesen Axonstümpfen (89). Der endogene Noradrenalingehalt nach 6-OH-DA könnte also sowohl durch Noradrenalin in persistierenden intakten Nervenendigungen als auch durch Noradrenalingehalt funktionsloser Axonstümpfe bedingt sein. Letztgenannter Anteil wäre dann hauptsächlich durch den Gehalt an sympathischen Leistungsbahnen in einem bestimmten Herzabschnitt bestimmt. Aus diesen Gründen wurde auf die Bestimmung der endogenen Noradrenalin-konzentration verzichtet.

B METHODEN

I. Erzeugung der regionalen Sympathektomie eines Herzabschnittes.

a. Chirurgische Denervierung eines Herzabschnittes

In Hunden von 18 - 30 kg Gewicht wurde in Halothan-Lachgas-Narkose nach Prämedikation mit Scopolamin (0.02 mg/kg) und Thalamonal^R (0,2 ml/kg) und Relaxierung mit Alloferin^R eine Thorakotomie im 5. Interkostalraum links durchgeführt und das Perikard eröffnet. Zur Unterbrechung des perivaskulären Nervenplexus wurde zunächst der ramus circumflexus der linken Koronararterie in seinem mittleren Teil freipräpariert und von Fett und adventitiellem Bindegewebe befreit. Von diesem Punkt wurde auf der Hinterwand des linken Vorhof bis zum Koronarsinus alle bindegewebigen Strukturen nach beidseitiger Unterbindung durchtrennt (siehe Abb.1). Bei diesem Vorgehen wurden neben dem in unterschiedlichem Ausmaß ausgebildeten ramus lateralis des ventromedialen Herznerven alle nach unten ausstrahlenden Nervenaxone unterbrochen. Alle diese Manipulationen fanden oberhalb der Vorhof-Kammer-Grenze statt, sodaß Myokardgewebe des linken Ventrikels völlig unberührt blieb. Frühestens eine Woche nach der Operation wurde mit den Hunden experimentiert.

b. Chemische Sympathektomie eines Herzabschnittes durch lokale 6-OH-DA-Anwendung.

Unter gleichen OP-Bedingungen wie bei der chirurgischen Denervierung wurde in den Ramus circumflex der linken Koronararterie ein Silicon-Katheter von 0.6 mm Außendurchmesser implantiert. Dazu war der Katheter auf das entsprechend zugegeschliffene Ende einer 2 cm langen, gebogenen Nadel aufgesteckt. Die Nadel wurde durch die Koronargefäßwand eingestochen und ca 1 cm distal der Einstichstelle wieder durch die Gefäßwand nach außen gestochen. Der an der Nadel befestigte Katheter wurde hinter der Ausstichstelle abgeschnitten und so weit in das Gefäß zurückgezogen, daß das Katheterende noch etwa 1 mm in das Gefäßlumen ragte. Die Ausstichstelle

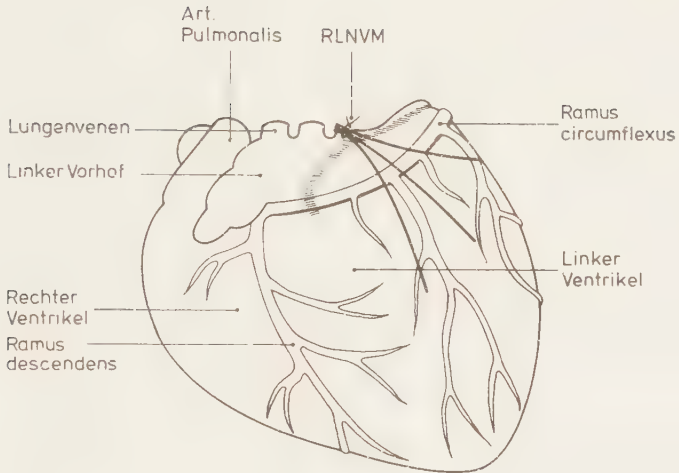


Abbildung 1

Schemazeichnung zur chirurgischen Denervierung des dorso-lateralen linken Herzventrikels.

Prinzipieller Verlauf des Ramus lateralis des Nervus ventro-medialis (RLNVM) über den linken Vorhof mit Aufzweigung am linken Ventrikel.

Alle bindegewebigen Strukturen und sichtbaren Nervenbahnen wurden entlang der schraffierten Linie nach Unterbindung durchtrennt. Der linke Ventrikel selbst wird bei dieser Manipulation nicht berührt.

wurde zur spontanen Stillung der Blutung durch leichten Druck verschlossen. Anschließend wurde der Katheter in seiner Lage am Epikard fixiert und vor der Katheterimplantationsstelle eine aufblasbare Manschette um den Koronargefäßast implantiert, mit der das Gefäß reversibel verschlossen werden konnte. Die Zuleitung der Manschette und der Koronarkatheter wurden im Nacken der Tiere nach außen geführt. Während der Rekonvaleszenz der Hunde von der Operation wurde der Koronarkatheter täglich gespült und mit Heparinlösung (1000 E/ml) gefüllt.

Zwei bis drei Wochen nach der Operation wurde mit dem implantierten Koronarkatheter die lokale Behandlung des vom Ramus circumflex versorgten Myokardabschnittes mit 6-OH-DA vorgenommen. Dabei lagen die wachen, nicht sedierten Hunde in bequemer Seitenlage auf dem Experimentiertisch. Die Durchblutung des Ramus circumflex wurde mit der implantierten Manschette gestoppt und über den distal der Manschette implantierten Katheter 0.2 mg/kg 6-OH-DA in einem Volumen von 1.0 - 1.5 ml NaCl mit Ascorbinsäurezusatz (0.5 mg/ml) in das Koronargefäßbett injiziert. Nach 40 Sekunden wurde die Manschette wieder eröffnet. Die Hunde ließen diese Maßnahmen ruhig über sich ergehen, ohne Anzeichen von Schmerz, Unruhe oder Angst. Nach der Wiedereröffnung des Koronargefäßes kommt es zu einem Anstieg des arteriellen Druckes und reflektorischer Bradykardie durch Vasokonstriktion, die mit der Ausschwemmung im Myokard durch 6-OH-DA freigesetzten Noradrenalins erklärt werden könnte (138). 48 Stunden später wurde die gleiche Dosis 6-OH-DA in gleicher Weise intrakoronar injiziert und weitere 48 Stunden später die unten beschriebenen Kontrolluntersuchungen oder die Messungen der regionalen Myokarddurchblutung durchgeführt.

Dieses Schema der lokalen 6-OH-DA-Anwendung führte zu optimalen Resultaten hinsichtlich der erzielbaren regionalen Sympathektomie. In Vorversuchen hatten wir in unserem Labor andere Schemata der intrakoronaren Anwendung von 6-OH-DA erprobt mit anderen Dosierungen, unterschiedlicher Zahl der Injektionen und verschiedenen Zeitintervallen dazwischen.

Keines dieser Verfahren führte zu Ergebnissen, die mit dem hier geschilderten Verfahren erreicht werden konnten. Deshalb sind unter den Ergebnissen der Kontrolluntersuchungen nur die nach diesem Verfahren erzielten Resultate aufgeführt.

c. Generalisierte chemische Sympathektomie durch systemische Anwendung von 6-OH-DA.

Diese generalisierte Sympathektomie wurde in Ratten und Hunden durchgeführt. In Ratten wurde dabei das von THOENEN und TRANZER (206) entwickelte Dosierungsschema verwendet. Dabei erhielten die Ratten zweimal 34 mg/kg 6-OH-DA intraperitoneal im Abstand von 24 Stunden und eine Woche später zweimal 68 mg/kg, ebenfalls im Abstand von 24 Stunden. Weitere 24 Stunden nach der letzten Injektion wurden die Experimente durchgeführt.

In Hunden wurde generalisierte chemische Sympathektomie mit 6-OH-DA durch wiederholte intravenöse Injektion nach dem von GAUTHIER und Mitarbeitern (86) angegebenen Schema erzeugt. Verteilt über einen Zeitraum von 6 - 10 Stunden erhielten die wachen Hunde 6-OH-DA injiziert in ansteigender Dosierung, beginnend mit 1.0 mg/kg, dann 2.0, 4.0, 8.0, 15.0 und 30.0 mg/kg. Die Kreislaufreaktionen auf die Einzelinjektionen (periphere Vasokonstriktion, Druckanstieg und reflektorische Bradykardie) sind bereits beschrieben worden (115). 48 Stunden nach der letzten Injektion von 6-OH-DA wurden die Hunde zu Untersuchungen verwendet.

Da 6-OH-DA in Lösung stark zu Autooxidation neigt, wurde die Substanz kalt, dunkel und trocken gelagert und erst Sekunden vor der jeweiligen Anwendung in Ascorbinsäurehaltiger NaCl-Lösung gelöst. Dosierungsangaben beziehen sich auf das Bromsäuresalz: 6-OH-DA-Br.

II. Verifizierung der regionalen Sympathektomie.

a. Retinierung von i.v.-appliziertem ¹⁴C-Noradrenalin im Myokard von wachen Hunden.

Diese Untersuchung wurde durchgeführt in unbehandelten Kon-

Abbildung 2

Zerlegungsschema des Herzens zur Bestimmung der myokardialen Retinierung von ^{14}C -Noradrenalin.

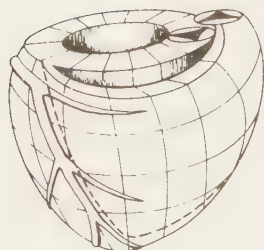


Abb. 2/1: Herz nach Abtrennung der Vorhöfe. Blick auf den rechten Ventrikel und den Ramus circumflexus der linken Koronararterie. Abtrennung des rechten Ventrikels entlang der gestrichelten Linie.

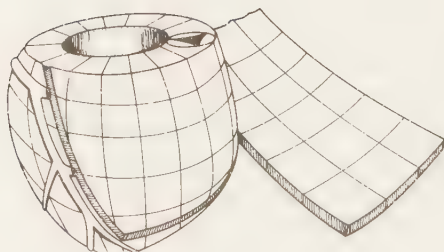


Abb. 2/2: Ansicht wie in 2/1 nach Abklappen des rechten Ventrikels.

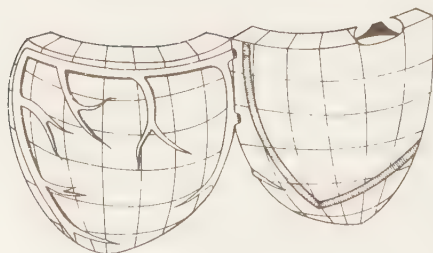


Abb. 2/3: Schnitt entlang des Ramus descendens der linken Koronararterie bis zur Herzspitze und Auseinanderklappen von linker Ventrikelwand (links) und Septum (rechts). Weitere Aufteilung gemäß eingezeichnetem Raster in Gewebestückchen gleichen Gewichts.

trollhunden, in Hunden nach generalisierter Sympathektomie und in Hunden mit regionaler Sympathektomie eines Herzabschnittes.

DL-(methylene- C^{14})-Noradrenalin-bitartrat wurde wachen Hunden in einer Dosis von $0.5 \mu\text{Ci/kg}$ intravenös injiziert. Das Noradrenalin wurde bei -30°C in $10 \mu\text{Ci/ml}$ Lösung (100 mg Ascorbinsäure in 100 ml NaCl und 1 ml Acetat) gelagert und bei 4°C bis zur Injektion aufbewahrt. Eine Stunde nach der Injektion wurden die Hunde erschossen, das Herz rasch entnommen, in eisgekühlter Ringerlösung gespült und zerteilt in die Abschnitte: Vorhöfe, freie Wand des rechten Ventrikels, Septum und freie Wand des linken Ventrikels. Vor dieser Zerteilung wurde jedes Herz auf makroskopisch sichtbare Infarkte untersucht und nur solche Herzen verwendet, die keinerlei Hinweis für unspezifische Myokardschädigung jeglicher Art aufwiesen. Das Feuchtgewicht dieser Abschnitte nach Abtupfen wurde bestimmt. Die Abschnitte wurden nach einem festgelegten Schema (siehe Abb. 2) in nummerierte Gewebsstücke von ungefähr 2 Gramm Gewicht zerlegt, die jeweils die volle Wanddicke umfaßten.

Diese Gewebsstücke wurden in 10 ml Perchlorsäure 0.4 N (mit 1 mg Ascorbinsäure und 2.5 mg Na-di-sulfit auf 10 ml Perchlorsäure) vorsichtig bei 0°C homogenisiert und zentrifugiert. Ein 2 ml Aliquot des Überstandes wurde mit gepufferter Kaliumkarbonat-Lösung (22.8 g K_2CO_3 , 18.6 g Triäthanolaminhydrochlorid ad 100 ml aqua dest.) neutralisiert, zentrifugiert und vom Überstand 1 ml in 10 ml Bray'sche Lösung zur Liquid-Scintillations-Spektrometrie pipettiert.

Die Abtrennung der ortho-methylierten Katecholaminabbauprodukte von der im Myokard retinierten Gesamtaktivität wurde durchgeführt in einer Modifikation (121) der Methodik von ANTON und SAYRE. Dazu wurden drei weitere 2.0 ml Aliquots des Überstandes vom Perchlorsäurehomogenisat in jeweils 20 ml 0.4 N Perchlorsäure (2.5 mg Na-di-sulfit, 1.0 mg Ascorbinsäure und 400 mg EDTA auf 20 ml Perchlorsäure) mit 400 mg Aluminiumoxyd (MERCK 107, aktiv neutral, Aktivitäts-

stufe I vermischt und bei 0°C unter ständigem Rühren mit 1.5 N NaOH auf pH 8.6 titriert und 5 Minuten lang unter laufender Kontrolle des pH-Wertes gerührt. Dann wurde der Flüssigkeitsüberstand abgeschüttet und das Aluminiumoxyd insgesamt 4 mal in aqua dest. gespült, geschüttelt und zentrifugiert. Das derart gespülte Aluminiumoxyd wurde in 3 ml 0.05 N Perchlorsäure 10 Minuten lang sehr heftig geschüttelt. 1 ml des Überstandes wurde dann in 10 ml Bray'sche Lösung zur Zählung pipettiert. Bei Verwendung der C¹⁴-Noradrenalin-StammLösung beträgt die Ausbeute bei diesem Verfahren 68 ± 2 %.

b. Myokardiale Aufnahme von ³H-Noradrenalin in vitro.

Diese Experimente wurden ausgeführt an Ventrikelmyokard von unbehandelten Ratten sowie von Ratten nach generalisierter Sympathektomie, außerdem am Ventrikelmyokard von unbehandelten Kontrollhunden, von Hunden nach generalisierter Sympathektomie und an Myokard aus dem Kontrollabschnitt und dem sympathektomierten Abschnitt von Herzen nach lokaler Anwendung von 6-OH-DA.

Aus den Herzen der kurz vorher erschossenen Hunde wurden 4 - 6 g Myokard aus dem jeweils zu prüfenden Herzabschnitt bei 0°C Umgebungstemperatur entnommen. Nach Entfernung einer knapp 1 mm starken epikardialen und endokardialen Schicht wurde die Ventrikelwand in gleich dicke Schichten, eine Innenschicht und eine Außenschicht, zerlegt. Dann wurde die Probe mechanisch zu Gewebsscheiben von ungefähr 0.3 mm Durchmesser zerkleinert. Von dem zerkleinerten Gewebe wurden Proben mit jeweils 0.2 g Feuchtgewicht in 1.9 ml eisgekühlter KREBS-Lösung (130) gegeben und bis zur weiteren Bearbeitung maximal zwei Stunden bei 4°C aufbewahrt. Ventrikelmyokard von Ratten, getötet durch Nackenschlag, wurde in gleicher Weise zerkleinert und in Proben aufgeteilt. Nach 30 Minuten Vorinkubation bei 37°C und Oxygenierung der KREBS-Lösung mit einem 95 % O₂/5 % CO₂-Gasgemisch wurde L-[7-H³]-Noradrenalin (spezifische Aktivität: 10 - 11 Ci/mmol, 98 % Reinheit) in 100 µl wässriger Lösung zugesetzt, sodaß die Konzentration

im Inkubationsmedium $0.3 - 9.0 \times 10^{-7}$ Mol/l betrug. Nach 5 oder 10 Minuten Inkubationszeit wurde das Inkubationsmedium über Filterpapier abgesaugt, der Gewebsrückstand mehrfach mit eiskühler Ringer-Lösung gespült und in 3 ml 0.4 N Perchlorsäure mit einem Pottergerät homogenisiert. Nach Zentrifugation wurden 2 ml des Überstandes mit gepufferter Kaliumkarbonatlösung neutralisiert und nach erneuter Zentrifugation wurde 1 ml des Überstandes in 10 ml Bray'scher Lösung zur Zählung pipettiert.

In jedem Experiment wurden für jede Inkubationskonzentration 4 Gewebeproben a 0.2 Gramm bei 37°C inkubiert, vier weitere Proben bei 37°C und Zusatz von Desmethylimipramin (3×10^{-6} Mol/l) und zwei Proben bei 0°C ohne Oxygenierung.

c. Stimulus-induzierte Freisetzung von Aktivität nach Inkubation mit ^3H -Noradrenalin.

Diese Untersuchung wurde durchgeführt an Streifen von Ventrikelmuskard (15 mm lang und ca 0.5 mm dick) und an isolierten Abschnitten von Koronararterien (ca 1 mm Durchmesser, 10 mm Länge, Adventitia nicht abpräpariert) von unbehandelten Kontrollhunden, von Hunden nach generalisierter Sympathektomie und aus den beiden Herzabschnitten von Hunden mit regionaler Myokardsympathektomie.

Die Streifen oder Gefäßabschnitte wurden in modifizierter KREBS-Lösung (130) 60 Minuten lang mit L-[^3H]-Noradrenalin in einer Konzentration von 5×10^{-7} Mol/l inkubiert bei 37°C und Oxygenierung (95 % O_2 /5 % CO_2). Anschließend wurden die Streifen oder Gefäße mit modifizierter KREBS-Lösung unter Zusatz von Phenoxybenzamin (10^{-2} g/l) und DMI (1.25×10^{-3} g/l) gespült und nach 60 Minuten Superfusion durch elektrische Feldstimulation (Platinelektroden von 0.5 mm Durchmesser, 10 mm Abstand voneinander, parallel des Präparates längs angebracht) mit einem GRASS-SD 9 Reizgerät 40 Sekunden lang gereizt (30 Hz, 4 msec Reizdauer, 150 mA Reizintensität). Während der Superfusion und der Reizung wurde das Superfusat in kontrollierten Zeitintervallen gesammelt und 1 ml-Proben des Superfusates in 10 ml Bray'sche Lösung pipettiert

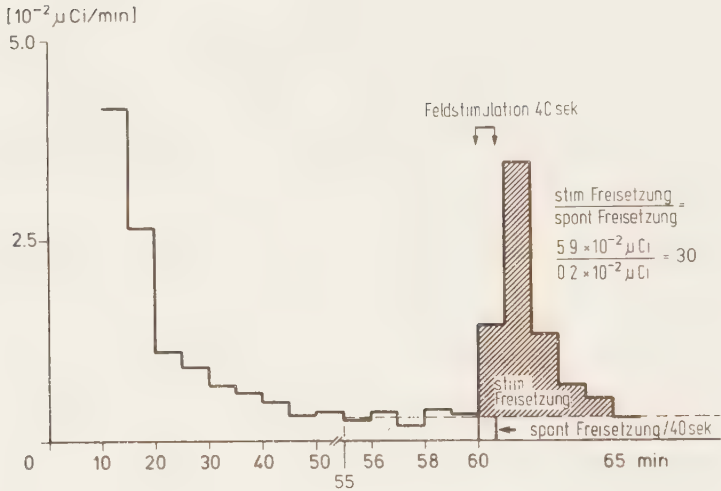


Abbildung 3

Spontane und stimulationsinduzierte Freisetzung von Aktivität aus Myokardstreifen nach Inkubation in H³-Noradrenalin.

Oberer Teil: Freisetzung von Aktivität durch Stimulation (40 Sekunden, 30 Hz) nach 60 Minuten Superfusion in einem Einzelbeispiel.

Ordinate: Freigesetzte Aktivität in $\mu\text{Ci}/\text{Minute} \cdot 10^{-2}$

Abzisse: Zeit seit Beginn der Superfusion

Der Mittelwert der Spontanfreisetzung während der letzten 5 Minuten vor der Reizung wurde verwendet, um die stimulationsinduzierte Mehrfreisetzung zur Spontanfreisetzung während der Stimulation in Beziehung zu setzen.

zur Bestimmung der H^3 -Aktivität.

Da sowohl die Aufnahme markierten Noradrenalins während der Inkubation, wie auch die Aktivitätsfreisetzung wesentlich von den Diffusionsverhältnissen und der Geometrie der Myokardstreifen beeinflusst werden, wurde nur ein relativer Parameter der Reiz-induzierten Freisetzung zur vergleichenden Auswertung herangezogen. Dieser relative Parameter ist das Verhältnis von Reiz-induzierter Mehrfreisetzung zur Spontanfreisetzung während der 40 Sekunden Reizperiode. Diese Spontanfreisetzung kann in den letzten 5 Minuten vor dem Reiz als praktisch konstant angesehen werden. Der Mittelwert dieser konstanten spontanen Freisetzung wurde zur Abgrenzung der Reiz-induzierten Mehrfreisetzung von dem Ruhe-Efflux des Transmitters benutzt. Abbildung 3 zeigt einen typischen Versuchsablauf der Reiz-induzierten Aktivitätsfreisetzung mit exponential abfallendem Spontan-Efflux bei Spülen des Myokardstreifens mit Noradrenalin-freier Lösung nach Inkubation mit 3H -Noradrenalin. An Hand dieses Einzelbeispiels ist die Berechnung des Freisetzungsquotienten erklärt.

Die H^3 oder C^{14} β -Strahlungs-Aktivität wurde in einem TRACER-LAB-Liquid-Scintillationszähler unter Verwendung von Einweg-Plastikzählgläsern gemessen, wobei Eichung und Kontrolle der Zählungsausbeute mit interner Standardisierung vorgenommen wurden.

Die Verwendung von C^{14} - und H^3 -markiertem Noradrenalin erlaubte die Untersuchung der in vivo Noradrenalinretinierung und in vitro Noradrenalinakkumulation oder Freisetzung unabhängig voneinander am gleichen Tier. Die Trennung der Aktivität der beiden Isotope erfolgte nach üblichen Differenzspektrometrie bei Liquid-Scintillationszählung.

d. Vergleichende Kontraktilitätsmessung bei Reizung des Ganglion stellatum.

Diese Untersuchung wurde in Kontrollhunden und in Hunden n mit regionaler Sympathektomie eines Herzabschnittes durchgeführt. In Chloralose-Narkose bei Beatmung mit einem Lachgas-Sauerstoffgemisch wurde thorakotomiert und nach Perikard-

eröffnung auf die epikardiale Oberfläche der beiden zu untersuchenden Herzabschnitte jeweils ein WALTON-BRODIE-Spannungsaufnehmer (174) aufgenäht. Mit diesen Spannungsaufnehmern konnte die isometrische Spannungsentwicklung der an die Spannungsaufnehmer fixierten Myokardfasern erfaßt werden. Diese isometrische Spannungsentwicklung in den beiden Herzabschnitten wurde zusammen mit jeweiligen Differentialquotienten der Spannungsentwicklung mit dem phasischen arteriellen Aortendruck und mit der über ein BECKMAN-Cardio-Tachometer ermittelten Herzfrequenz auf einem BECKMAN-8-Kanal-Schreiber fortlaufend registriert. Das linke Ganglion stellatum wurde zentral isoliert und über angelegte Platinelektroden mit einem GRASS-SD-9 Reizgerät gereizt (2 msec Rechteckreize von supramaximaler Intensität) mit 1.5 - 24 Hz. Die Injektion von Isoproterenol erfolgte in einer Dosis von 1 - 10 mg/kg in die Arteria Pulmonalis.

C ERGEBNISSE

1. Myokardiale Retinierung von markiertem Noradrenalin nach intravenöser Gabe in vivo.

Zunächst wurde im Myokard von 5 völlig unbehandelten Hunden die Retinierung von ^{14}C -Noradrenalin eine Stunde nach intravenöser Injektion von $1 \mu\text{Ci/kg}$ des Tracers gemessen. Bei diesen Kontrollversuchen wurde die Aktivitätsverteilung im gesamten Herzen untersucht. Die retinierte Aktivität war am höchsten im rechten Herzhohr mit $1.8 \pm 0.1 \times 10^{-10} \text{ Mol/g}$ und am niedrigsten im rechten Ventrikel mit $1.0 \pm 0.3 \times 10^{-10} \text{ Mol/g}$. Tabelle I zeigt abfallende Retinierungswerte in der Reihenfolge rechtes Herzhohr, linkes Herzhohr, linker Ventrikel, Septum und rechter Ventrikel. Aktivitätsverteilung im linken Ventrikel und im Septum waren homogen und wiesen keine apiko-basalen Gradienten auf.

Sowohl in chemisch sympathektomierten Hunden wie auch in chirurgisch denervierten Hunden wurde eine Stunde nach intravenöser Gabe von ^{14}C -Noradrenalin ($0.5 \mu\text{Ci/kg}$) die Verteilung der Aktivität im Septum und im linken Ventrikel gemessen. Abb. 4 und 5 zeigen diese Verteilung jeweils in Prozent der Aktivität von vergleichbaren Abschnitten in unbehandelten Kontrolltieren. Beim Vergleich von denervierten und sympathektomierten Herzen fällt das unterschiedliche Ausmaß und Verteilungsmuster der Aktivitätsminima auf. Bei den chirurgisch denervierten Herzen sind in einem proximal eng begrenzten, sich distal verbreiterndem Abschnitt, gemäß dem Versorgungsgebiet des ramus lateralis des Nervus ventromedialis die Aktivitäten auf $13 \pm 2 \%$ der Kontrollaktivität reduziert (Abb. 4). Bei den chemisch sympathektomierten Herzen sind im Zentrum des vom ramus circumflex versorgten Gebietes also auch bereits proximal nur noch $16 \pm 4 \%$ der Kontrollaktivität nachweisbar (Abb. 5).

Die absoluten Werte der Gesamtaktivität und der Anteil an orthomethylierten ^{14}C -Noradrenalinmetaboliten in chemisch sympathektomierten Herzen sind in Abbildung 6 dargestellt. In Kontrollhunden beträgt die Gesamtaktivität im linken Ventrikel $5.0 \pm 0.6 \times 10^{-11} \text{ Mol/g}$. $13 \pm 4 \%$ dieses Wertes

LV	S	RV	A	RAA	LAA
1.2 ± 0.1	1.1 ± 0.1	1.0 ± 0.3	1.1 ± 0.2	1.8 ± 0.1	1.5 ± 0.2

Tabelle I

Regionale Verteilung von retiniertem ^{14}C -Noradrenalin im
Hundeherzen eine Stunde nach intravenöser Gabe von $1.0 \mu\text{Ci/kg}$
in $\text{mMol/g} \cdot 10^{-7}$.

Abnehmende Retinierungswerte finden sich in der Reihenfolge
 rechtes Atrium, Appendix (RAA), linkes Atrium, Appendix (LAA),
 linker Ventrikel (LV), Septum (S), Atrium gesamt (A) und
 rechter Ventrikel (RV).

Die Tabelle zeigt Mittelwerte aus 5 analysierten Herzen.
 Die Unterschiede zwischen den Herzohren (RAA/LAA) und den
 restlichen Herzanteilen sind signifikant ($p < 0.005$).



Abbildung 4

Aktivitätsverteilung in Herzen mit regionaler chirurgischer Denervierung eine Stunde nach intravenöser Injektion von $0.5 \mu\text{Ci/kg } ^{14}\text{C}$ -Noradrenalin.

Die Retinierung ist als prozentualer Wert der retinierten Aktivitäten in unbehandelten Kontrollherzen (100 %) ausgedrückt.

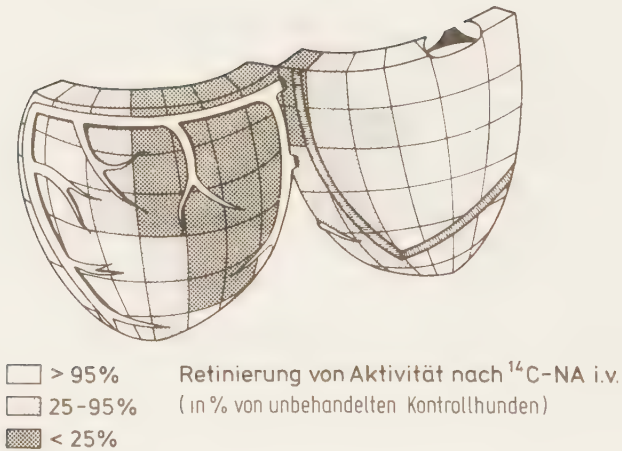


Abbildung 5

Aktivitätsverteilung in Herzen mit regionaler chemischer Sympathektomie eine Stunde nach intravenöser Injektion von $0.5 \mu\text{Ci/kg C}^{14}$ -Noradrenalin.

Die Retinierung ist als prozentualer Wert der retinierten Aktivitäten in unbehandelten Kontrollherzen (100 %) ausgedrückt.

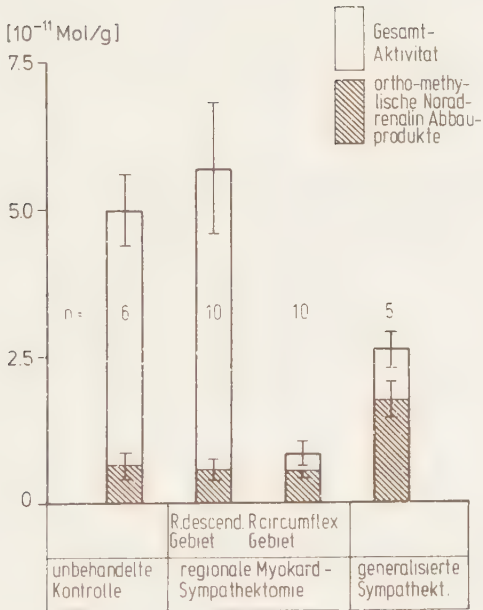


Abbildung 6

Absolutwerte der Retinierung von Aktivität nach intravenöser Injektion von C¹⁴-Noradrenalin, differenziert nach Gesamtaktivität und ortho-methylierten Noradrenalin-Metaboliten.

sind orthomethylierte Noradrenalinabbauprodukte. Die entsprechenden Werte im Kontrollabschnitt von Herzen mit regionaler Sympathektomie sind $5,8 \pm 1,1 \times 10^{-11}$ Mol/g und 11 ± 6 %. Der Anteil der orthomethylierten Abbauprodukte an der Restaktivität im Zentrum der regionalen Sympathektomie beträgt 64 ± 9 % während bei Hunden mit generalisierter Sympathektomie 68 ± 12 % der myokardialen Aktivität nach ^{14}C -Noradrenalingabe von orthomethylierten Metaboliten herrühren.

II. Myokardiale Aufnahme von ^3H -Noradrenalin in vitro.

Diese Untersuchung wurde nur an chemisch sympathektomierten Herzen durchgeführt.

Zur Charakterisierung der kinetischen Charakteristik unseres Testmodells wurde zuerst die Aufnahme von radioaktiv markiertem Noradrenalin auf dem Inkubationsmedium in Myokardgewebsscheibchen von unbehandelten Kontrollratten untersucht.

Abbildung 7 zeigt den Gehalt an markiertem Noradrenalin pro Gramm Feuchtgewicht in Abhängigkeit von der Noradrenalin-Konzentration im Inkubationsmedium. "Uptake₁" nach IVERSEN entspricht der Aminaufnahme in neuronale Kompartimente und ergibt sich aus der Differenz von Gesamtaufnahme und nichtneuronaler Aufnahme nach Blockierung von "Uptake₁". Selektive Blockade der neuronalen Aufnahme wurde durch Zugabe des trizyklischen Antidepressivums Desmethyl-imipramin (DMJ, $3 \mu\text{Mol/l}$) zum Inkubationsmedium bei 37°C erreicht. Abbildung 7 zeigt die gesonderte Auftragung des neuronalen Gehalts an markiertem Noradrenalin in Abhängigkeit von der Noradrenalin-Konzentration im Inkubationsmedium. Aus der Restaufnahme nach DMJ-Zusatz zum Inkubationsmedium läßt sich unter Berücksichtigung von unspezifisch gebundenen Noradrenalin (^3H -Noradrenalin-"Aufnahme" bei 0°C) das Kompartiment der aktiven nichtneuronalen Aminaufnahme ("Uptake₂", nach IVERSEN) darstellen. Um möglichst genau das nicht-neuronale Kompartiment der Noradrenalin-Aufnahme bewerten zu können, wurde die Noradrenalinanreicherung in

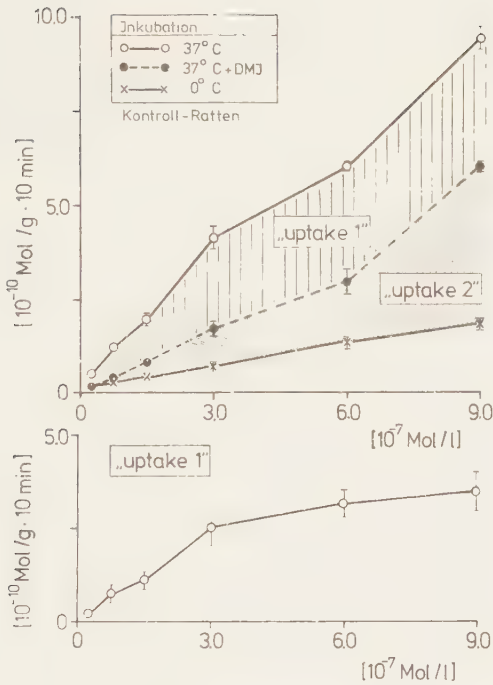


Abbildung 7

H^3 -Noradrenalin-Aufnahme in vitro im Ventrikelmyokard von Ratten.

Ordinate: Aktivität in Mol pro Gramm Myokardgewebe nach 10 Minuten Inkubationsdauer.

Abszisse: H^3 -Noradrenalin-Konzentration im Inkubationsmedium.

Differenzierung der Gesamtaufnahme in die Kompartimente "uptake₁" und "uptake₂" nach IVERSEN (121) durch zusätzliche Inkubation mit DMI (Desmethylimipramin, $3 \cdot 10^{-6}$ Mol/l) und durch Inkubation bei 0°C.

Die durch DMI blockierbare, neuronale "uptake₁"-Fraktion ist im unteren Teil gesondert dargestellt.

Werte von jeweils 8 Ratten pro Inkubations-Konzentration.

Myokardscheibchen von Ratten, die vorher generalisiert mit 6-OH-DA sympathektomiert worden waren mit der Anreicherung in Kontrollmyokard nach DMJ-Zusatz bei 37°C verglichen. Abbildung 8 zeigt für beide Situationen identische Restaufnahme entsprechend dem nichtneuronalen Kompartiment. Es muß angenommen werden, daß keine neuronal Aminanreicherung mehr stattfindet, und daß "Uptake₁" durch die hier verwendeten 6-OH-DA-Dosen nicht beeinflußt wird.

Um eine für unser Modell optimale Inkubationsdauer zu bestimmen, wurde die Anreicherung von markiertem Noradrenalin bei 3 verschiedenen Noradrenalinkonzentrationen in Abhängigkeit von der Inkubationszeit gemessen. Abbildung 9 zeigt die gesamte Anreicherung, sowie unten die neuronale Komponente. Berechnet man aus diesen Werten die neuronale Noradrenalinaufnahme in Mol/g·min (Tab. II), so zeigen sich für alle drei Inkubationskonzentrationen bei 3 und 5 Minuten identische Werte, während sie für die beiden höheren Konzentrationen bei 10 Minuten signifikant unter den bei kürzeren Inkubationszeiten gemessenen Werten liegen. Wie in der Diskussion ausführlich dargelegt, lassen sich an unserem Modell keine wahren Anfangsgeschwindigkeiten der Noradrenalinaufnahme messen, da sich die Diffusionsverhältnisse an den Gewebsscheibchen bei verschiedenen Inkubationszeiten in unterschiedlichem Ausmaß bemerkbar machen. Wegen der Abnahme der "scheinbaren Anfangsgeschwindigkeit" bei 10 Minuten Inkubationsdauer wurde bei allen Versuchen zur Prüfung der regionalen Myokardsympathektomie am Hund die Noradrenalinanreicherung nach 5 Minuten Inkubationsdauer gemessen. Bei konstanten geometrischen Diffusionsbedingungen lassen sich aus dieser Größe gewisse kinetische Charakteristiken der neuronalen Aminanreicherung ableiten.

Zunächst wurde die Noradrenalinaufnahme an unbehandelten Kontrollherzen untersucht, differenziert in subendokardiale und subepikardiale Schicht des Myokards. Abbildung 10 zeigt die doppelt - reziproke Auftragung der Aminanreicherung in Mol/g·min gegen die Noradrenalinkonzentration im Inkubationsmedium in Mol/l nach LINEWEAVER-BURK. Unter gewissen Vor-

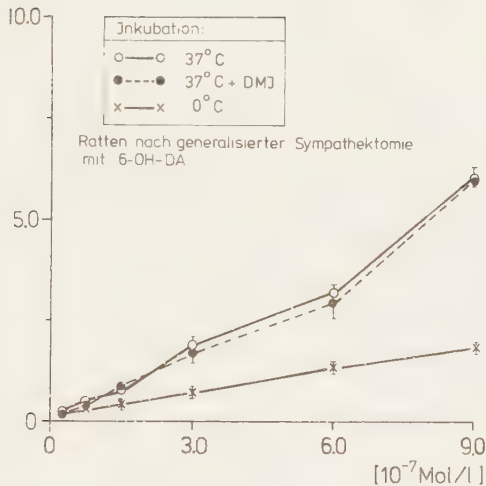


Abbildung 8

H^3 -Noradrenalin-Aufnahme in vitro im Ventrikelmuskel von Ratten nach generalisierter Sympathektomie.

Ordinate: Aktivität in Mol pro Gramm Myokardgewebe nach 10 Minuten Inkubationsdauer.

Abszisse: H^3 -Noradrenalin-Konzentration im Inkubationsmedium.

Generalisierte Sympathektomie der Ratten wurde mit 6-Hydroxydopamin erzeugt nach dem Anwendungsschema von THOENEN und TRANZER (210). Differenzierung der Gesamt-Aufnahme wie in der Abbildung 7. Werte von jeweils 6 Ratten pro Inkubationskonzentration.

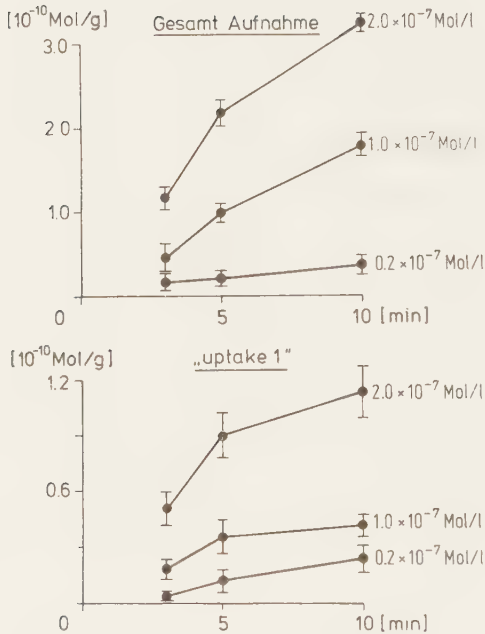


Abbildung 9

H^3 -Noradrenalin-Aufnahme in vitro im Ventrikelmyokard von Ratten in Abhängigkeit von der Inkubationsdauer.

Ordinaten: Aktivität in Mol pro Gramm Myokardgewebe.

Abszisse: Inkubationsdauer

Oberer Teil: Gesamtaufnahme an Aktivität bei Inkubation in drei Inkubationskonzentrationen von H^3 -Noradrenalin.

Unterer Teil: Die durch DMI blockierbare, neuronale "uptake₁"-Fraktion der Gesamtaufnahme entsprechend Abbildung 7

Werte von jeweils 6 Ratten je Inkubationszeit.

Inkubations- Konzentration (Mol/l)	„Scheinbare Anfangsgeschwindigkeit“ der H ³ - Noradrenalin-Aufnahme (10 ⁻¹² Mol/g·min)		
	3 Minuten Inkubation	5 Minuten Inkubation	10 Minuten Inkubation
2.0 x 10 ⁻⁷	17.0 ± 2.9	18.0 ± 2.5 ← * →	11.4 ± 1.4
1.0 x 10 ⁻⁷	6.3 ± 1.6	7.0 ± 1.8 ← * →	4.3 ± 0.6
0.2 x 10 ⁻⁷	1.7 ± 0.8	2.5 ± 1.0	2.5 ± 0.7

Tabelle II:

„Scheinbare Anfangsgeschwindigkeit“ der neuronalen H³-Noradrenalin-Aufnahme in vitro im Ventrikelmuskard von Ratten.

Berechnet aus den Daten in Abbildung 9, unterer Teil-

← * → : Signifikant unterschiedlich (p < 0.05)

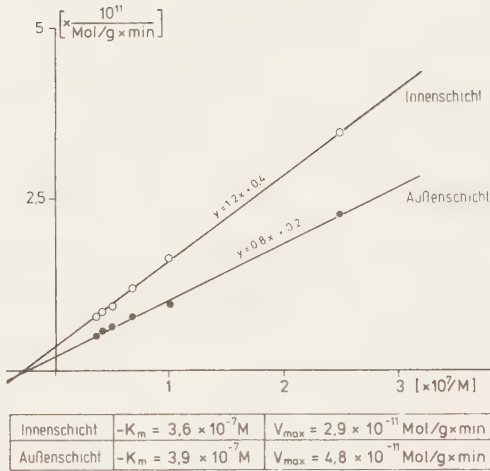


Abbildung 10

Lineweaver-Burk-Diagramm der neuronalen ^3H -Noradrenalinaufnahme im Hundemyokard, differenziert in subendokardiale und subepikardiale Schicht.

Aus den Geraden lassen sich die kinetischen Konstanten K_m und $V_{\max}$ berechnen.

aussetzungen (siehe Diskussion Seite 59) lassen sich daraus die kinetischen Konstanten K_m und V_{max} berechnen. Die Werte für die halbmaximale Sättigung der Aminaufnahme (K_m) sind dabei mit $3.57 \times 10^{-7}M$ und $3.85 \times 10^{-7}M$ für Innen- bzw. Außenschicht nahezu identisch während für die maximale Aufnahmekapazität (V_{max}) ($2.86 \times 10^{-11}Mol/g \cdot min$ und $4.76 \times 10^{-11}Mol/g \cdot min$ für Innen- bzw. Außenschicht) deutliche Unterschiede bestehen.

Abbildung 11 zeigt die Aufnahme von markiertem Noradrenalin in Myokardscheibchen von unbehandelten Kontrollhunden verglichen mit Hunden nach generalisierter und regionaler Sympathektomie des Herzens. Bei der regionalen Sympathektomie sind die Werte sowohl für den Kontrollabschnitt wie für den sympathektomierten Abschnitt gezeigt. Wie aus der Abbildung hervorgeht, ist die neuronale Aufnahme im Kontrollabschnitt des regional sympathektomierten Herzens unbeeinträchtigt und entspricht der neuronalen Aufnahme in unbehandelten Kontrolltieren. Im Zentrum der regionalen Sympathektomie ist in vitro keine neuronale Noradrenalin Aufnahme mehr nachweisbar wie aus dem Vergleich mit generalisiert sympathektomierten Herzen hervorgeht.

Theoretisch könnte man im Übergangsgebiet vom vollständig sympathektomierten Abschnitt zum unbeeinflussten Kontrollabschnitt eine Übergangszone von teilgeschädigten Nervenendigungen unterschiedlichen Ausmaßes vermuten. Um diese Möglichkeit zu prüfen, untersuchten wir die Aminaufnahme in dieser Übergangszone und verglichen sie mit der Aminaufnahme im Kontrollabschnitt. Abbildung 12 zeigt die doppelt reziproke Auftragung der Noradrenalin Konzentration in $Mol/g \cdot min$ gegen die Noradrenalin Konzentration im Inkubationsmedium für die Übergangszone und für den unbehandelten Kontrollabschnitt. Unter gewissen Voraussetzungen lassen sich daraus die kinetischen Konstanten K_m und V_{max} bestimmen. Die Werte für die halbmaximale Sättigung waren mit $3.33 \times 10^{-7}M$ und $3.70 \times 10^{-7}M$ für Kontrollabschnitt bzw. Übergangszone nicht wesentlich voneinander verschieden, während die "maximale Aufnahmekapazität" mit $4.4 \times 10^{-11}Mol/g \cdot min$ bzw.

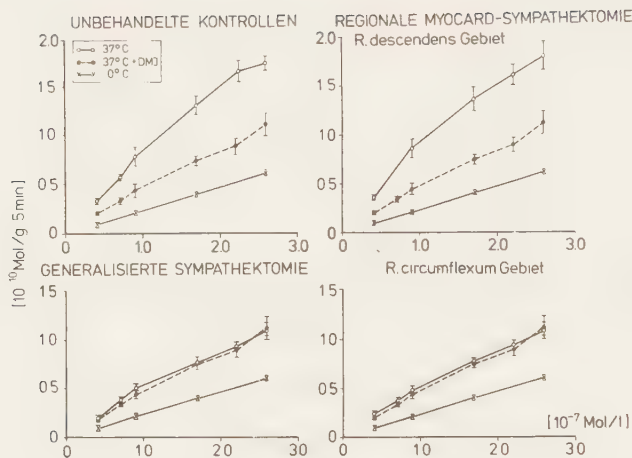


Abbildung 11

H^3 -Noradrenalinaufnahme in vitro im Ventrikelmyokard von Hunden nach regionaler Sympathektomie eines Herzabschnittes.

Ordinaten: Aktivität in Mol pro Gramm Myokardgewebe nach 5 Minuten Inkubationsdauer.

Abszissen: H^3 -Noradrenalin-Konzentration im Inkubationsmedium.

Differenzierung der Gesamtaufnahme durch Vergleich mit Inkubation mit DMI und Inkubation bei $0^\circ C$ entsprechend Abbildung

Linker Teil:

Oben: Werte von 6 unbehandelten Kontrollhunden

Unten: Werte von 6 Hunden nach generalisierter Sympathektomie mit 6-OH-DA.

Rechter Teil:

Werte von 8 Hunden mit regionaler Sympathektomie eines Herzabschnittes.

Oben: Gebiet des Ramus descendens, entspricht dem normal innervierten Kontrollabschnitt I in Abbildung 15

Unten: Gebiet des Ramus circumflexus, entspricht dem sympathektomierten Abschnitt IV in Abbildung 15.

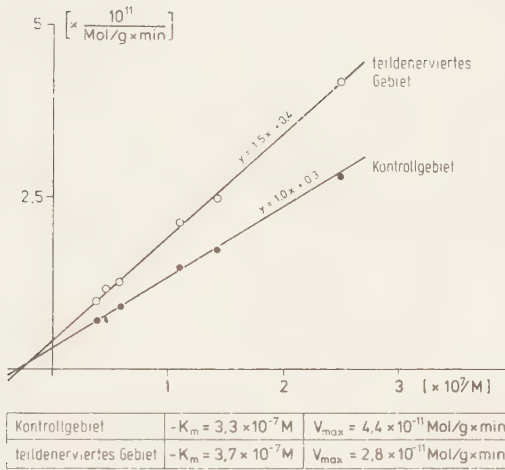


Abbildung 12

Lineweaver-Burk-Diagramm der neuronalen ^3H -Noradrenalin-
aufnahme im Hundemyokard in teildenerviertem Übergangsge-
biet und unbehandeltem Kontrollabschnitt.

Aus den Geraden lassen sich die kinetischen Konstanten K_m und V_{max} bestimmen.

$2,8 \times 10^{-11}$ Mol/g/min deutlich voneinander abweichen.

III. Stimulus-induzierte Freisetzung von Aktivität nach Inkubation mit markiertem Noradrenalin.

Abbildung 13 zeigt den Quotienten von Reiz-induzierter Aktivitätsfreisetzung zum Spontan-Efflux von Aktivität aus Myokardstreifen von unbehandelten Kontrollhunden, von Hunden mit regionaler chemischer Sympathektomie (aus Kontrollabschnitt und sympathektomierten Abschnitt) und von Hunden mit generalisierter chemischer Sympathektomie. Dieser Quotient war als Maß für die Reiz-induzierte Mehrfreisetzung gewählt worden, um diffusionsbedingte Unterschiede zwischen verschiedenen Streifen zu eliminieren (siehe Seite 22). Dieser Quotient betrug im Kontrollabschnitt regional sympathektomierter Herzen 24 ± 5 und entsprach dem Wert bei Streifen aus unbehandelten Kontrollherzen von 26 ± 4 . Bei Streifen aus dem Zentrum der regionalen Sympathektomie war dieser Quotient mit $4,5 \pm 1$ deutlich niedriger und entsprach dem Quotienten aus Streifen von generalisiert sympathektomierten Herzen mit 5 ± 1 .

IV. Vergleichende Kontraktilitätsmessung bei Reizung des Ganglion stellatum.

Abbildung 43 zeigt eine Originalregistrierung der isometrischen Spannungsentwicklung (und deren Differentialquotienten) an der epikardialen Oberfläche eines Ventrikelsegments bei einem Hund mit regionaler Myokardsympathektomie, während Reizung des linken Ganglion stellatum. In Abhängigkeit von der Reizfrequenz führt die Ganglionstimulation im thorakotomierten Hund zu Steigerungen der Herzfrequenz, des Aortendrucks, der maximalen isometrischen Spannung und deren Differentialquotienten im Kontrollabschnitt des linken Ventrikels, während im Zentrum der regionalen Sympathektomie keine Zunahme der maximalen isometrischen Spannung und des Differentialquotienten zu erkennen ist. Der sympathektomierte Herzabschnitt reagiert jedoch wie der Kontrollabschnitt gleichermaßen mit Kontraktilitätssteigerung bei Injektion

von Isoproterenol in die Arteria pulmonalis. Dieser Befund war übereinstimmend bei Vergleichsmessungen in den 7 untersuchten Hunden.

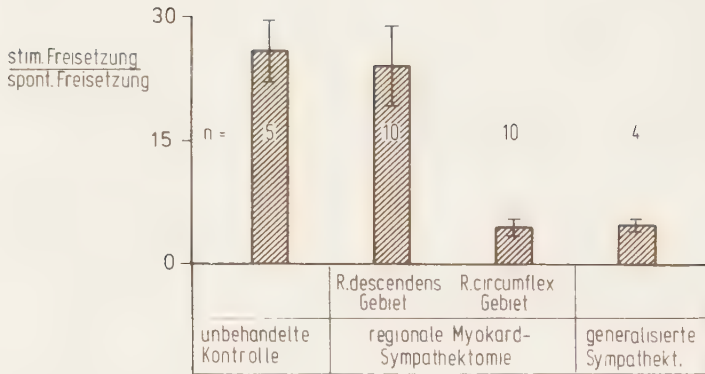


Abbildung 13

Reiz-induzierte Freisetzung von Aktivität aus vorinkubierten Myokardstreifen.

Ordinate: Verhältnis der Reiz-induzierten Mehrfreisetzung zur Spontanfreisetzung (siehe Seite 22).

Mittelwerte dieses Quotienten von Myokardstreifen aus Herzen unbehandelter Kontrollhunde, von generalisiert sympathektomierten Hunden und aus dem normal innervierten Abschnitt von Herzen mit regionaler Myokardsympathektomie.

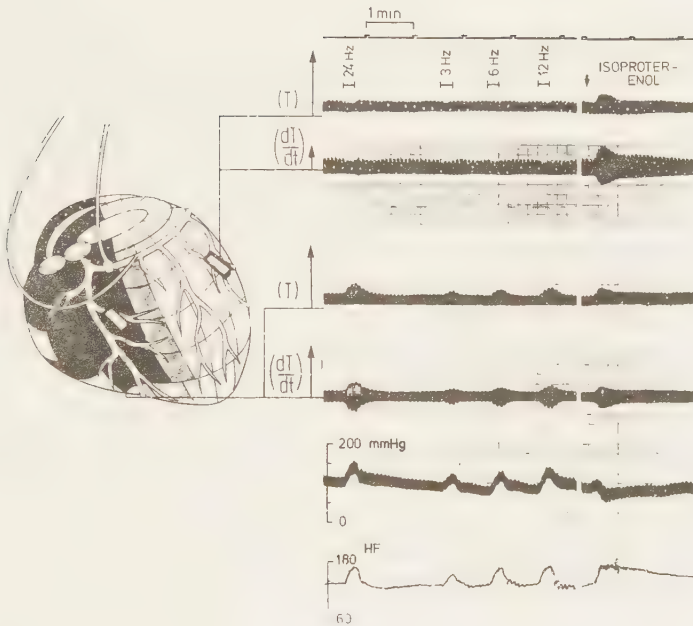


Abbildung 14

Kontraktilitätsänderungen im sympathektomierten Abschnitt und im normal innervierten Kontrollabschnitt eines Herzens mit regionärer Myokardsympathektomie bei Reizung des Ganglion stellatum und nach Isoproterenol.

Das Herzschema zeigt die Lokalisation der aufgenähten Spannungsnehmer. Von oben nach unten sind registriert:

- isometrische Spannung (T) im sympathektomierten Abschnitt
- Differentialquotient der isometrischen Spannung (dT/dt) im sympathektomierten Abschnitt.
- isometrische Spannung (T) im Kontrollabschnitt
- Differentialquotient der isometrischen Spannung (dT/dt) im Kontrollabschnitt
- arterieller Druck in mmHg
- Herzfrequenz

Die Eichung der jeweiligen isometrischen Spannungsregistrierung und des zugehörigen Differentialquotienten ist nicht angegeben, da diese Absolutwerte von der jeweiligen Aufnahme des Spannungsaufnehmers bestimmt sind.

Isoproterenol: 0.5 mg/kg i.v.

D ADDENDUM ZU DEN ERGEBNISSEN:

Relative Durchblutungsverteilung im regional sympathektomierten Hundeherzen.

48 Stunden nach der letzten Injektion von 6-OH-DA wurde die Myokarddurchblutung in 20 wachen Hunden (in Ruhe) mit regionaler Sympathektomie eines Herzabschnittes gemessen. Als Methode zur Durchblutungsmessung wurde die Mikrosphärenmethode angewandt. Eine genaue Beschreibung des Prinzips, der technischen Details und der operativen Vorbereitung der Tiere für diese Methode sind ausführlich von HOLTZ beschrieben (114). Zur Auswertung der regionalen Myokarddurchblutung wurde der linke Ventrikel entsprechend Abb. 15 in 6 Abschnitte unterteilt, wobei Abschnitt I den vom ramus descendens versorgten, unbehandelten Kontrollabschnitt umfaßt, Abschnitt IV das Zentrum der regionalen Sympathektomie im Gebiet des ramus circumflexus.

Abbildung 15 zeigt die relative Durchblutung in allen 6 Abschnitten des linken Ventrikels, wobei in jedem Tier die Durchblutung im Kontrollabschnitt (I) jeweils mit 100 % angesetzt ist. Die transmural gemittelte Durchblutung im Zentrum des regional sympathektomierten Abschnittes (IV) liegt um 79 ± 17 % über dem Wert im Kontrollabschnitt (I).

Abbildung 16 zeigt die relative Myokarddurchblutung in Hunden (n=10) mit regionaler Sympathektomie des Herzens unter α -Rezeptor-Blockade mit Phentolamin (0.6 mg/kg intravenös). Zwischen sympathektomierten Abschnitt und Kontrollabschnitt besteht unter α -adrenerger Blockade kein Durchblutungsunterschied mehr.

Abbildung 17 zeigt die relative Myokarddurchblutung in Hunden mit regionaler Sympathektomie des Herzens unter β -Rezeptoren-Blockade mit Propanolol (1.0 mg/kg i.v.). Wie die Abbildung zeigt, ist die transmural gemittelte Durchblutung im sympathektomierten Abschnitt (IV) um 74 ± 13 % höher als im Kontrollabschnitt (I) und entspricht somit der Mehrdurchblutung ohne β -Rezeptoren-Blockade.

Abbildung 18 zeigt die relative Durchblutung in allen 6 Abschnitten des regional sympathektomierten Herzens unter Ganglienblockade mit Pentoliniumtartrat (5.0 mg/kg i.v.). Unter Ganglienblockade ist ebenso wie unter α -Rezeptorenblockade die Durchblutung in allen 6 Abschnitten identisch, die normalerweise bestehende Mehrdurchblutung des sympathektomierten Abschnittes ist durch die Ganglienblockade aufgehoben.

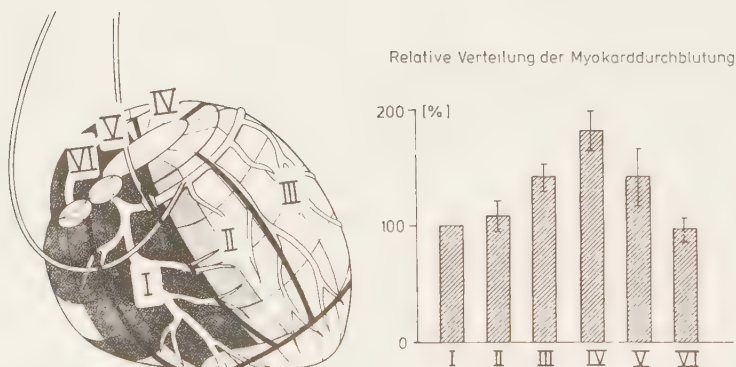


Abbildung 15

Relative Verteilung der Myokarddurchblutung in wachen Munden mit regionaler Sympathektomie des Herzens.

Schema-Zeichnung: Einteilung des linken Ventrikels in 6 Abschnitte. (die abgestufte Schraffierung stellt die Nor-adrenalin-Retinierung in vivo dar).

Ordinate: Myokarddurchblutung in Prozent der Durchblutung des normal innervierten Kontrollabschnittes I.

Die Durchblutung in der freien Wand des rechten Ventrikels ist nicht abgebildet.

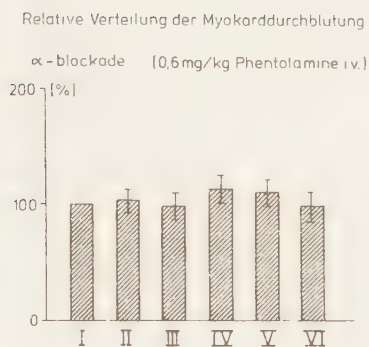
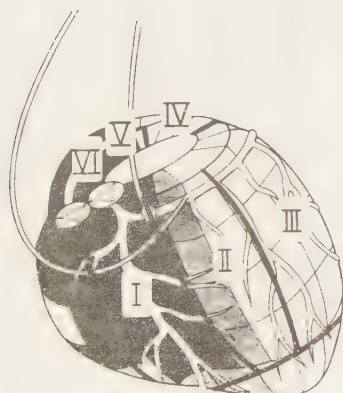


Abbildung 16

Relative Verteilung der Myokarddurchblutung in wachen Hunden mit regionaler Sympathektomie des Herzens unter adrenerger α -Blockade.

(Phentolamin 0.6 mg/kg i.v.)

Ordinate: Myokarddurchblutung in Prozent der Durchblutung des normal innervierten Kontrollabschnittes I.

Einteilung des linken Ventrikels in 6 Abschnitte wie in den vorhergehenden Abbildungen.

Relative Verteilung der Myokarddurchblutung

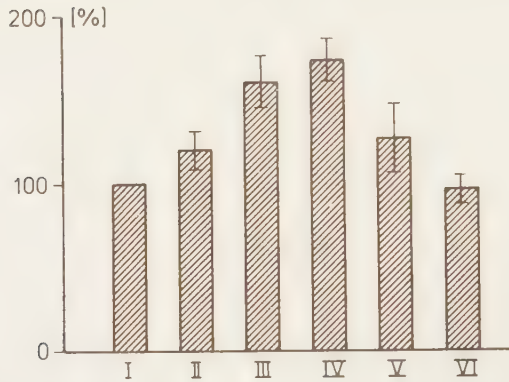


Abbildung 17

Relative Verteilung der Myokarddurchblutung in wachen Hunden mit regionaler Sympathektomie unter beta-Blockade.
(Propranolol 1 mg/kg i.v.)

6 Messungen in 6 Hunden.

Relative Verteilung der Myokarddurchblutung

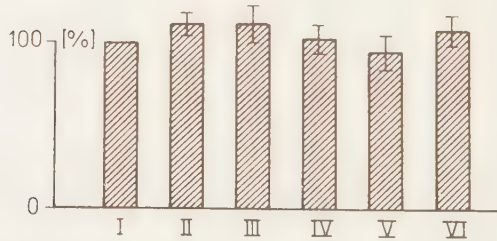


Abbildung 18

Relative Verteilung der Myokarddurchblutung in wachen Hunden mit regionaler Sympathektomie unter Ganglien-Blockade.

(Pentoliniumtartrat 5 mg/kg i.v.)

8 Messungen in 8 Hunden nach vorheriger beta-Blockade und
4 Messungen in 2 Hunden ohne vorherige beta-Blockade.

Ordinaten: Myokarddurchblutung jeweils in Prozent der Durchblutung des Kontrollabschnittes I.

Herzabschnitte entsprechend der vorhergehenden Abbildungen.

C DISKUSSION

I. Pharmakologische Grundlagen zur Bewertung der regionalen Sympathektomie.

Um die verschiedenen Untersuchungsergebnisse zur Verifizierung der regionalen Sympathektomie bewerten zu können, müssen zunächst einige Grundmechanismen der Noradrenalin Aufnahme an den jeweiligen Strukturen besprochen werden.

In noradrenerg innervierten Geweben werden Noradrenalin und andere strukturell verwandte Amine von postganglionären sympathischen Nervenendigungen aktiv aufgenommen. Der Aufnahmemechanismus ist streng spezifisch (95,168,124,24,76,222). So hat Noradrenalin eine größere Affinität als seine noradrenalinsubstituierten Abkömmlinge und l-Isomere von Noradrenalin und Adrenalin werden schneller aufgenommen als d-Isomere. Mißt man die Anfangsgeschwindigkeiten der Aufnahme von exogenem Noradrenalin bei verschiedenen externen Konzentrationen, so läßt sich ein Sättigungsmechanismus mit großer Affinität und kleiner Maximalkapazität zeigen. Weitere Analyse der exogenen Noradrenalin Aufnahme am isolierten Rattenherz in Abhängigkeit von der Zeit zeigt den mindestens 2-phasigen Verlauf der Aufnahme (119), was die Existenz von mindestens 2 "Pools" der Noradrenalin Aufnahme im Gewebe vermuten läßt. (Mit Pool ist hierbei zunächst ein theoretisch aus verschiedenen Kinetiken abgeleitetes Konzept gemeint, dem nicht unbedingt ein morphologisches Korrelat entsprechen muß). Ein Pool der Noradrenalin Aufnahme wird mit einer Halbwertszeit von wenigen Minuten gefüllt, der zweite mit einer deutlich längeren Halbwertszeit. In Tieren, die mit Reserpin (einem Antagonisten intraneuronaler Noradrenalinspeicherung) behandelt waren, fehlt die zweite, langsame Aufnahmephase. Ähnliche multiphasische Kinetiken (43,136,161,163) bei der Retinierung (und auch bei der Freisetzung aufgenommenen Noradrenalins) legen die Vermutung nahe, daß nach einer schnellen Aufnahme von Noradrenalin im Axoplasma eine langsame Akkumulierung in intraneuronalen Speichergranula stattfindet. Zu ähnlichen, wenn auch quantitativ unterschiedlichen Be-

funden, kommen mehrere Autoren aus Untersuchungen über die subzelluläre Verteilung von exogenem und endogenem Noradrenalin durch Trennung in Mikrosomenfraktion und nichtkorpuskulärem Überstand im Ultrazentrifugat noradrenerg innervierter Gewebe (119,195,116,28).

Zur näheren Charakterisierung der Aufnahmekinetik intraneuroner granulärer Noradrenalinpeicher wurden Untersuchungen an isolierten Speichergranula durchgeführt (74,75,77,195,200,167). Ergebnisse dieser Untersuchungen sind nur mit großer Vorsicht auf physiologische Verhältnisse übertragbar, da es große Unterschiede gibt, bedingt durch An- und Abwesenheit von ATP und Mg^{++} im Inkubationsmedium und durch Gewinnung der Granula aus terminalen oder präterminalen Nerven verschiedener Gewebe. Isolierte Noradrenalin-speicherpartikel sind im Gegensatz zur intakten Nervenendigung zu keiner wesentlichen Nettoanreicherung von exogenem Noradrenalin über den normalen Transmittergehalt hinaus fähig. Es handelt sich weitgehend um einen Austausch von endogenem Noradrenalin (74,75,77,195,200). Niedrige Affinitäten der Granula für Noradrenalin ($K_m \cdot 10^{-3} M$) (Sättigung des intakten, neuronalen Aufnahmemechanismus bereits bei externen Noradrenalin-konzentrationen von $10^{-6} M$), erklärt die Tatsache, daß die Aufnahme in isolierte Granula erst bei hohen, externen Noradrenalin-konzentrationen beobachtet wird. Reserpin ist ein starker Blocker der Aufnahme und Freisetzung von Noradrenalin in adrenerge Granula (195) ohne Einfluß auf die Anfangsphase der Noradrenalin-aufnahme in die intakte Nervenendigung (137,149).

Aus der kurzen Charakterisierung der Aufnahmekinetik in isolierte Speichergranula geht hervor, daß für die rasche erste Phase der Aufnahme von exogenem Noradrenalin durch intakte noradrenerg innervierte Gewebe ein anderes Aufnahmesystem in Form eines axonalen Membrantransportsystems existieren muß. Die zweite Phase der Aufnahme in intraneuronale Speichergranula bewahrt in die Nervenendigung aufgenommene Katecholamine vor Metabolisierung durch intraneuronale Enzyme (hauptsächlich mitochondriale Mono-Amin-Oxydase) und

ermöglicht durch Reduzierung axoplasmatischer Noradrenalin-konzentrationen höhere Gradienten der Anreicherung. Auch Unterschiede in der Freisetzbarkeit von Noradrenalin aus vorinkubierten Geweben wiesen auf die Existenz von mehr als einem intraneuronalen Transmitterspeicher hin. TRENDELENBURG nannte den Teil des Speichers, der durch Nervenreizung und Tyramin freisetzbar ist "verfügbares Noradrenalin" (212). Spätere Beobachtungen von CROUT und TRENDELENBURG sprechen für einen kleinen funktionellen Pool, der bei Bedarf aus einem größeren Pool wieder aufgefüllt werden kann (47,213). Genauere Analyse intragranulären Noradrenalins zeigten stabile, nicht diffusionsfähige Komplexverbindungen des Transmitters mit ATP und Chromogranin. Durch diese Verbindungen können hohe intragranuläre Aminkonzentrationen aufrechterhalten werden (133). Elektrophysiologische Studien über Aufnahme, Speicherung und Freisetzung von Noradrenalin von BENETT bestätigen das Konzept des funktionellen Transmitterpools der z.T. durch Wiederaufnahme freigesetzten Noradrenalins, z.T. durch Ersatz aus zwei Speicherpools aufrechterhalten wird (9,10). Elektronenmikroskopische Untersuchungen liefern mögliche morphologische Korrelate von funktionell und mathematisch abgeleiteten Poolkonzepten (89, 79,98).

Untersuchungen über das Schicksal von markiertem Noradrenalin im Neuron legen die Vermutung nahe, daß es sich bei der Aufnahme von exogenem Transmitter zunächst um eine additive Erhöhung der endogenen Transmitterkonzentration handelt, dem ein langsamer teilweiser Austausch zwischen exogenem und endogenem Noradrenalin folgt (45). Funktionelle Untersuchungen zeigen in Übereinstimmung mit diesem Konzept, daß es sich kurze Zeit nach Gabe von radioaktivem Noradrenalin hauptsächlich um eine Markierung des durch Tyramin freisetzbaren Pools handelt: 75 % von akkumuliertem ^3H -Noradrenalin im Rattenherz sind durch Tyramin freisetzbar im Gegensatz zu nur 40 % des endogenen Noradrenalinspeichers. 24 - 48 Stunden später werden nur mehr 17 % vom ^3H -Noradrenalin freigesetzt (121).

IVERSEN beschrieb 1965 ein weiteres System der aktiven Noradrenalin Aufnahme im perfundierten Rattenherz mit einer unterschiedlichen Kinetik im Vergleich zu dem bereits charakterisierten Kompartiment. Was er als "Uptake₂" bezeichnete und für einen weiteren Typ der intraneuronalen Aufnahme hielt, stellte sich später als extraneuronale Noradrenalin Aufnahme heraus und wurde seither auch für andere Organe und andere Amine beschrieben (6,36,65,70,90,104,117,146,187). Extraneuronale Akkumulation von Noradrenalin unterscheidet sich sowohl in Aufnahmekinetik als auch in Aufnahmehemmbarkeit von der neuronalen Aufnahme (von IVERSEN als "Uptake", bezeichnet). Während Kokain und Desmethylimipramin (beides starke Hemmer von Uptake₁) keinen Einfluß auf extraneuronale Aufnahme haben und Reserpin (das die Speicherung von Noradrenalin in intraneuronalen Granula hemmt) die Retinierung von extraneuronal akkumuliertem Noradrenalin nicht beeinflussen, sind Metanephrine und Normetanephrine starke kompetitive Hemmer von Uptake₂ (65,70,91,117,187). Daß auch das metabolische Schicksal des in die zwei Kompartimente aufgenommenen Noradrenalins unterschiedlich ist, zeigt die Tatsache, daß Blockierung von Mono-Amin-Oxydase (MAO) einen geringen, Blockierung von Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT) einen ausgeprägten Anstieg der extraneuronalen Akkumulation bewirken. COMT-Hemmung läßt intraneuronale Akkumulation uneinflusst (65). Die enge Beziehung von COMT zum extraneuronalen Kompartiment (19,20,144,215) erklärt auch die ursprüngliche falsche Annahme, Uptake₂ käme nur bei hohen Inkubationskonzentrationen von Noradrenalin vor (117). Da Uptake₂ umgekehrt proportional zum enzymatischen Abbau ist, läßt er sich bei Blockade von MAO und COMT auch bei niedrigeren Inkubationskonzentrationen nachweisen (14). Die beiden Kompartimente unterscheiden sich auch hinsichtlich der strukturellen Bedingungen für die Aufnahme von Aminen. So sind die relativen Affinitäten von Isoproterenol > Adrenalin > Noradrenalin für Uptake₂, d.h. umgekehrt zu denjenigen für Uptake₁ (65). Außerdem besteht im Gegensatz zu neuronalen Strukturen vieler Organe keine stereochemische Spezifität der Aufnahme für die d- und l-Isomere (121).

Kleine Halbwertszeiten nichtneuronalen Noradrenalin-Effluxes (20,147,148) bei Perfusion inkubierter Gewebe mit noradrenalinfreier Lösung (117) zusammen mit Reserpin-Resistenz sprechen gegen Speicherung in Granula oder Vesikel. Fluoreszenzhistochemische Untersuchungen von GILLESPIE (91) sprechen dafür, daß auch unspezifische Bindung von Noradrenalin an den Oberflächen von glatten Muskelzellen und Kollagenfasern stattfindet. Bei der Interpretation unserer Ergebnisse muß man sich zusammenfassend vor Augen halten:

1. Es findet eine aktive Aufnahme von exogenem Noradrenalin in die sympathische noradrenerge Nervenendigung statt und innerhalb der Nervenendigung eine Anreicherung in Granula. Die beiden aktiven Prozesse haben unterschiedliche kinetische Charakteristiken.
2. Es gibt eine aktive Aufnahme in nicht-neuronale Strukturen, die auf Grund von Unterschieden der Kinetik und der pharmakologischen Blockierbarkeit von der neuronalen Aufnahme abgrenzbar ist.

II. Untersuchungen über die neuronale Transmitteraufnahme zur Bewertung der regionalen Sympathektomie.

a. Myokardiale Retinierung von markiertem Noradrenalin in vivo.

Bei der Bewertung von Untersuchungen zur Noradrenalinretinierung muß beachtet werden, daß die gemessene Retinierung in vivo ein Gleichgewicht zwischen Aufnahme von markiertem Noradrenalin und seiner Freisetzung darstellt. Es ist zu prüfen, ob sie in Relation steht zu morphologischen und funktionellen Änderungen der Innervation, wie Aufnahmefähigkeit, Speichermöglichkeit, Freisetzbarkeit für Noradrenalin und Innervationsdichte.

Bei intravenöser Applizierung von markiertem Noradrenalin stellt sich die Frage nach dessen Schicksal im Gesamtorganismus.

1. Seine Verteilung nach Injektion ist mehr oder weniger der normalen, endogenen Transmitterkonzentration in verschiedenen Organen proportional. WHITBY und Mitarbeiter fanden nach schneller i.v. Injektion von 25 ng ³H-Noradrenalin/kg bei

der Katze ungleiche Verteilung der Aktivitäten 2 Minuten nach der Injektion. In Milz, Herz, Nebenniere, Lunge und Niere fanden sich ^3H -Noradrenalinkonzentrationen, die weit über den Plasmakonzentrationen lagen. Bei Analyse der Aktivität 2 Stunden nach der Injektion fand sich eine Abnahme in den meisten Organen mit Ausnahme von Milz, Herz und Nebenniere, wo sich der Gehalt an markiertem Noradrenalin nicht wesentlich von dem nach 2 Minuten gemessenen unterschied (223).

2. Die endogene Noradrenalinkonzentration steht wiederum in enger Beziehung zur Innervationsdichte der einzelnen Organe. So konnte IVERSEN (122) zeigen, daß sich bei der heranwachsenden Ratte die Akkumulierungsfähigkeit für ^3H -Noradrenalin parallel und proportional dem endogenen Noradrenalin-gehalt entwickelte. Für die Nickhaut der Katze wurde eine lineare Beziehung zwischen Akkumulation von ^3H -Noradrenalin und endogenem Noradrenalin nachgewiesen (71).

Das Herz extrahiert besonders viel Noradrenalin aus der Blutbahn, wie in Versuchen am isoliert perfundierten Hundeherzen gezeigt werden konnte (35). 74 % des arteriell angebotenen Noradrenalins wurden bei einer einzigen Passage des Koronargefäßbettes extrahiert.

Bei unseren Untersuchungen handelt es sich wohlgerne um Untersuchungen am Herzen in vivo. Der Einfluß von Stress-situationen auf das Retinierungsverhalten geht somit in alle Befunde in unbekanntem Ausmaß mit ein. GILLIS (92) konnte nämlich zeigen, daß ^3H -Noradrenalinaufnahme in Kaninchenherzen nach i.p. Injektion von Kochsalz vor der ^3H -Noradrenalinapplizierung vermindert war. COOPER fand bei sham-operierten Hunden einen Tag postoperativ endogene Noradrenalinwerte, die bei 30 % des Normalwertes lagen und sich erst nach 28 Tagen wieder normalisierten (40).

Wir fanden, daß in unbehandelten Tieren die Aktivität eine Stunde nach intravenöser Injektion im Ventrikel gleichmäßig verteilt war, im linken und rechten Herzhohr war sie deutlich erhöht (Tab. I). Abnehmende endogene Noradrenalinkonzentrationen in der Reihenfolge rechtes Herzhohr, linkes Herzhohr,

Basis linker Ventrikel, Septum, rechter Ventrikel, Spitze rechter Ventrikel weisen auf deutliche regionale Unterschiede der noradrenergen Innervationsdichte hin (168,35). Daß es sich aber am Herzen nicht nur um regionale morphologische Unterschiede der Innervation handelt, zeigen Versuche über die zeitabhängige Retinierung von markiertem Noradrenalin. 15 Minuten nach Injektion von $0.5 \mu\text{g/kg}$ ^3H -dl-Noradrenalin fand man eine höhere Retinierung von ^3H -Noradrenalin in den Ventrikeln als in den Vorhöfen (spez. Aktivität von ^3H -Noradrenalin im linken Ventrikel 8.4 mal größer als in den Vorhöfen). Nach drei Stunden fand man jedoch eine nahezu gleichmäßige Aktivitätsverteilung zwischen den beiden Strukturen (168). Möglicherweise ist die ursprünglich höhere Retinierung in den Ventrikeln durch die größere Durchblutung und damit größeres Angebot an exogenem ^3H -Noradrenalin bedingt. Die spätere Egalisierung der Konzentrationen dürfte im größeren Nettoumsatz von radioaktivem Noradrenalin in den Ventrikeln (als physiologisches Substrat der höheren Sympathikusaktivität in diesen Strukturen) seine Ursache haben (168).

Es war nicht unsere Zielsetzung, die Noradrenalinretinierung von lokal sympathektomierten Herzen nach Innervationsdichte, Durchblutung und Umsatzrate zu differenzieren. Deshalb haben wir nur regionale Aktivitäten von jeweils vergleichbaren Abschnitten aus denervierten und Kontrollbezirken mit den entsprechenden Abschnitten von unbehandelten Kontrollherzen verglichen.

Wir fanden im Kontrollabschnitt von lokal mit 6-OH-DA behandelten Herzen $101 \pm 5 \%$ vom Wert der Aktivität in unbehandelten Kontrollherzen. Der absolute Wert der Retinierung im linken Ventrikel beträgt $5.0 \pm 0.6 \times 10^{-11} \text{ Mol/g}$ und ist mit Werten, die von MATHES unter ähnlichen Versuchsbedingungen gemessen wurden, vergleichbar (158).

Im Zentrum des lokal sympathektomierten Bezirks von chirurgisch und chemischen sympathektomierten Herzabschnitten fanden wir nur noch $13 \pm 2 \%$ bzw. $16 \pm 4 \%$ der Aktivität von unbehandelten Kontrollherzen. Diese gemessene durch voll-

kommen verschiedene Sympathektomiemethoden gleichermaßen reduzierte Retinierungsfähigkeit spricht für den Wert unserer in vivo-Untersuchungen als Orientierung für die Wirksamkeit der regionalen Sympathektomie. Aus diesen Untersuchungen allein ist jedoch keine Aussage möglich über die Ursache der 13 bzw. 17 %igen Restretinierung bzw. über die Vollständigkeit der regionalen Sympathektomie im Zentrum des behandelten Herzabschnittes.

Eine Optimierung und Ergänzung unserer in vivo-Untersuchungen wird durch die Abtrennung von orthomethylierten Noradrenalinabbauprodukten von der retinierten Gesamtaktivität möglich. Wie in Abschnitt E,_I diskutiert, gibt es ein nicht-neuronales Kompartiment der aktiven Noradrenalinaufnahme, das mit der Metabolisierung aufgenommenen Noradrenalins durch das Enzym COMT in Zusammenhang steht. Es wird heute vermutet, daß nach Denervierung, d.h. nach Zerstörung neuronaler Aufnahmemechanismen die Hauptrolle bei der Inaktivierung exogenen Noradrenalins von extraneuronaler COMT übernommen wird, während im innervierten Gewebe bei Konkurrenz der beiden Mechanismen das neuronale Kompartiment wegen seiner höheren Affinität in seiner Bedeutung überwiegt (168,120).

Untersuchungen von verschiedenen Autoren sprechen für diese Interpretation: In normal innervierten Kontrollherzen fand MATHES einen Anteil der Gesamtmetaboliten an der retinierten Aktivität von nur 12 % (158,159). POTTER zeigte am anästhesierten Hund, daß 40 Minuten nach Perfusion des Herzen mit 100 μ Ci 3 H-Noradrenalin, 93 % der retinierten Aktivität als Noradrenalin, 5 % als Normetanephrin und 2 % als deminierte Metaboliten vorliegen. An transplantierten und damit denervierten Herzen waren 33 % der Gesamtaktivität als Noradrenalin, 54 % als Normetanephrin und 13 % als deminierte Metaboliten nachweisbar (168). Die Gesamtaktivität entsprach 15 Minuten nach einer Injektion von 0.5 μ g 3 H-dl-Noradrenalin einer Konzentration von 1.4×10^{-1} mMol/g im Kontrollherz bei einer Reduzierung auf 29 % im denervierten Herzen. IVERSEN fand am immunosympathektomierten Rattenherz 30 Minuten nach i.v. Injektion von 0.5 μ Ci/g Körpergewicht eine

Reduzierung des ^3H -Noradrenalin auf 2 % von unbehandelten Kontrollherzen während der Anteil der Metabolite von 17 % auf 75 % der Gesamtaktivität im denervierten Herz anstieg (120).

Fazit dieser Befunde ist die Tatsache, daß im normal inner-vierten Herzen nur ein geringer Prozentsatz der retinierten Gesamtaktivität von markiertem Noradrenalin als Abbauprodukte vorliegt. Am sympathektomierten Herzen steigt der Anteil insbesondere der orthomethylierten Abbauprodukte beträchtlich an. Läßt man den Anteil von extraneuronalen MAO-Metaboliten, sowie mögliche Einflüsse der Sympathektomie auf extraneuronalen Uptake₂ (138) und Aktivitäten von MAO und COMT (120,26,46,203) unberücksichtigt, so ist die Fraktion der COMT-Metaboliten an der retinierten Gesamtaktivität ein brauchbarer Index für das Ausmaß der extraneuronalen Noradrenalinaufnahme.

Wir fanden im Zentrum des regional sympathektomierten Abschnittes einen Anteil der COMT-Metaboliten an der Gesamtaktivität von $64 \pm 9 \%$, während dieser Anteil in unbehandelten Herzen und im Kontrollabschnitt regional sympathektomierter Herzen nur bei $13 \pm 4 \%$ bzw. $11 \pm 6 \%$ lag. Bei generalisiert sympathektomierten Herzen war der prozentuale Anteil der COMT-Metaboliten mit $68 \pm 12 \%$ nicht wesentlich von dem Wert bei regional sympathektomierten Herzabschnitten verschieden. Es errechnet sich eine Reduzierung der Retinierung von (neuronaalem) nicht COMT-metabolisiertem ^3H -Noradrenalin auf $6.4 \pm 1.5 \%$ im regional sympathektomierten Herzen, was mit oben zitierten Werten von POTTER (6 %) und IVERSEN (2 %) vergleichbar ist.

Die relativ hohen Werte der Retinierung von Gesamtaktivität in generalisiert sympathektomierten Hunden ($2.6 \pm 0.2 \times 10^{-11}$ Mol/g, siehe Abb. 6) dürfte durch extraneuronale Noradrenalinaufnahme bei verändertem Dosis-Zeit-Integral von markiertem Noradrenalin in der Blutbahn erklärbar sein. Damit ist gemeint, daß mit dem Wegfall der neuronalen Noradrenalinaufnahme im gesamten peripheren Kreislauf eine höhere Plasmakonzentration von markiertem Noradrenalin über längere

Zeit zur Aufnahme in extraneuronale Kompartimente zur Verfügung steht. Wie bereits oben erwähnt, handelt es sich ja bei "Uptake₂" um ein System mit hohem K_m -Wert, das bevorzugt bei hohen exogenen Noradrenalinkonzentrationen in Erscheinung tritt, wie sie im denervierten Herzen (bei fehlendem Uptake₁) vorliegen. So fanden GOLDMAN und Mitarbeiter (94) im isoliert perfundierten Rattenherz (24 Stunden nach einer Einzeldosis 6-OH-DA von 16.5 mg/kg) unterschiedliche Werte für die eingeschränkte Aufnahme von exogenem Noradrenalin, je nachdem ob sie das Herz mit niedrigen oder mit hohen Konzentrationen von Noradrenalin perfundierten.

Zusammenfassend läßt sich aus den Ergebnissen der in vivo Retinierung von Noradrenalin mit Differenzierung von Abbauprodukten sagen:

1. Sowohl im chirurgisch denervierten als auch im chemisch sympathektomierten Herzabschnitt von regional behandelten Herzen findet keine nennenswerte neuronale Noradrenalinretinierung mehr statt.
2. Im unbehandelten Kontrollabschnitt ist die Fähigkeit zur neuronalen Noradrenalinretinierung erhalten und mit diesem Verfahren kein Unterschied zu unbehandelten Tieren festzustellen.

Beim Modell der regionalen chirurgischen Myokarddenervierung spricht dieser Befund eindeutig für eine funktionelle Ausschaltung des sympathischen Einflusses im Zentrum des behandelten Bezirks. Eine Durchtrennung postganglionärer Axone bewirkt ja zwangsläufig eine völlige Degeneration ihres peripheren Abschnittes.

Bei regional chemisch sympathektomierten Herzen läßt die alleinige Betrachtung der Noradrenalinretinierung in vivo noch keinen definitiven Schluß über die vollständige funktionelle Ausschaltung des Sympathikus im Zentrum des betreffenden Herzabschnittes zu.

Theoretisch ließen sich unsere Befunde am regional chemisch sympathektomierten Herzen auch in folgende Situationen finden:

1. Zerstörung eines Großteils der noradrenergen Nervenendigungen bei Persistenz einer gewissen Anzahl von intakten Endigungen.
2. Schädigung der Speicherfähigkeit bei intaktem Aufnahme-mechanismus und erhöhtem Nettoumsatzes.
3. Schädigung des Aufnahmemechanismus bei intakter Speicher-fähigkeit und Freisetzungsmechanismus.

Bei 2. und 3. könnte es sich sowohl um verschiedene Grade der Teilschädigung wie auch um verschiedene Grade der Re-generation nach vollständiger funktioneller Zerstörung von Nervenendigungen handeln. Kurzzeitige Beeinträchtigungen von endogenen Noradrenalin-konzentrationen, sowie des Aufnahme-mechanismus nach suboptimalen 6-OH-DA Dosen sind zwar bekannt; Erholung von solchen reversiblen 6-OH-DA Effekten tritt je-doch nach ca 24 Stunden ein, wobei sich der Aufnahmemecha-nismus vor Speicherkapazität und Syntheserate und endogener Noradrenalin-konzentration normalisiert (3). Da jedoch der Aufnahmemechanismus durch 6-OH-DA auch relativ spät zerstört wird (101), ist Punkt 3 auszuschließen. 1. und 2. wären als verschiedene Grade der Regeneration nach vollständiger De-nervierung möglich. Es ist bekannt, daß die Regeneration schneller nach relativ niedrigen 6-OH-DA Dosen eintritt, selbst wenn zunächst das Ausmaß der Zerstörung vollständig und im selben Ausmaß wie nach höheren Dosen ist (176). Ob ein solcher Effekt die normalerweise Wochen dauernde Regene-rationsphase vollständig denervierten Gewebes erklären kann, ist fraglich, kann aber durch in vivo Retinierung nicht ge-klärt werden. Auch das Ausmaß der relativ schneller einsetzen-den Reinnervation des Gefäßsystems nach 6-OH-DA (80,54) ist durch solche Versuche nicht eindeutig zu entscheiden. Zur Abklärung dieser Möglichkeiten war es notwendig, Herzen mit regionaler chemischer Sympathektomie weiteren funktionellen Untersuchungen zu unterziehen.

b. Myokardiale Aufnahme von markiertem Noradrenalin in vitro.

Die Kinetik der neuronalen Noradrenalinakkumulation konnte nur isoliert studiert und abgegrenzt werden durch in vitro Untersuchungen der Noradrenalinanreicherung in Myokardscheib-

chen. Eine derartige ^3H -Noradrenalinakkumulation in Gewebsscheibchen wurde als Methode zur Bestimmung von Aufnahmecharakteristiken noradrenerger Strukturen zuerst von DENGLER im Katzenmyokard beschrieben (53). Ähnliche Versuche gibt es von der Maus an Gewebsscheibchen (21) wie auch an ganzen Vorhöfen (129), an Milzscheibchen (91), Gehirnscheibchen (184) und Speicheldrüsenscheibchen der Ratte (2,3,4).

Kinetische Konstanten und Tissue-Medium-Verhältnis (T/M-Verhältnisse), die sich mit so einem Modell bestimmen lassen, sind wegen den ungünstigen Diffusions- und Ernährungsbedingungen nicht mit den an isoliert perfundierten Organen vergleichbar (91). Sie geben jedoch ein brauchbares relatives Maß für Funktionszustand und Dichte noradrenerger Nervenendigungen. DENGLER erhielt T:M-Verhältnisse bis 5.8 in inkubierten Gehirn- und Herzscheibchen im Vergleich zu 40 facher Anreicherung der Mediumkonzentration im isoliert perfundierten Herzen. Dabei ist zu beachten, daß das maximale T/M-Verhältnis von 5.8 nach einstündiger Inkubation erreicht wurde. Solche Verhältnisse sind natürlich außer von der Inkubationszeit auch von der Konzentration abhängig. Sie nehmen mit ansteigender Inkubationskonzentration ab. GILLESPIE (91) zeigte durch Fluoreszenzhistochemie, daß es sich bei der Aufnahme von Noradrenalin in Milzscheibchen bei Inkubationskonzentration bis zu 6×10^{-5} M immer nur um Aufnahme in Nervenendigungen der Scheibchenperipherie handelt, was genügend hohe Kapazität von Aufnahme und Metabolismus dieser Endigungen vermuten läßt, um eine langsame Diffusion des Noradrenalins über die ganze Scheibchendicke zu verhindern. Daß es sich bei solchen in vitro Versuchen auch um andere Bedingungen für extraneuronale "Uptake₂" handelt, zeigen Versuche über die ^3H -Isoprotenerenolaufnahme in Myokardscheibchen der Ratte im Vergleich zum perfundierten Herzen. Isoprotenerenolakkumulation, die praktisch nur in nicht-neuronalen Kompartimenten erfolgt, erreichte in Myokardstreifen der Ratte nur ein Viertel des Wertes von isoliert perfundierten Herzen. Ebenso findet man am perfundierten Organ einen 50-fachen höheren enzymatischen Abbau des aufgenommenen

Isoproterenols (20). Um den Einfluß der Diffusionsbedingungen und der Geometrie bei derartigen Versuchen auszuschalten, würde sich theoretisch die Untersuchung mit Gewebshomogenisaten anbieten. Bei diesen Versuchen der ^3H -Noradrenalin-aufnahme in vitro geht es um die Messung der schnellen Aufnahme in das axonale Axoplasma, also um die Charakterisierung der axonal lokalisierten Membranpumpe. Die Aufnahmecharakteristik von Homogenisaten aus noradrenerg innervierten Geweben ließe über diese "Membranpumpe" keine Aussage zu. Es würde sich um ein Mischbild aus neuronalen und granulären Aufnahmekinetiken und unspezifischen Bindungen an Zellfragmenten handeln. Deshalb wurde als Methode die Inkubierung von Gewebsscheibchen gewählt und der Einfluß der Scheibchengeometrie auf die Diffusionsbedingungen standardisiert.

Trotz dieser Einschränkungen lassen sich die hier vorgelegten Befunde über die Noradrenalin-aufnahme in vitro qualitativ durchaus mit Befunden am intakten Organ vergleichen. Durch Zugabe von Desmethyylimipramin (DMI) zum Inkubationsmedium und Inkubation bei 0°C konnten drei Kompartimente der Noradrenalin-aufnahme in Analogie zu Untersuchungen am isoliert perfundierten Herzen (121) dargestellt werden.

Das trizyklische Antidepressivum Desmethyylimipramin ist der stärkste bekannte Hemmer der neuronalen Katecholaminakkumulation (121,17) mit einem K_i -Wert am perfundierten Organ $0.01 - 0.05 \mu\text{M}$ und einer 92.5% Hemmung der Noradrenalin-aufnahme in Konzentrationen von 10^{-6}M . Es ist nicht geklärt, ob es sich dabei um rein kompetitiven Antagonismus oder direkte Hemmung der Noradrenalin-Kaliumaktivierbaren Transport-ATPase der neuronalen Membran handelt (190).

Wie Abbildung 7 zeigt, bewirkt DMI-Zusatz die Hemmung eines Teils der Noradrenalin-aufnahme in unbehandelten Rattenmyokard, während bei generalisiert sympathektomierten Ratten die Noradrenalin-aufnahme durch DMI unbeeinflusst ist. Daraus folgt, daß mit DMI-Zusatz dieser Konzentration auch in vitro die neuronale Noradrenalinanreicherung isoliert blockiert werden kann. Diese neuronale, mit DMI-blockierbare Noradre-

nalinaufnahme im Myokard unbehandelter Ratten zeigt Sättigungsverhalten bei Inkubationskonzentrationen oberhalb $3 \times 10^{-7} \text{ M}$ (Abb. 7).

Inkubation bei 1° C führt zur völligen Hemmung der aktiven Aufnahme von Noradrenalin sowohl in neuronale, als auch nicht neuronale Strukturen, während an Bindegewebelemente weiterhin Noradrenalin gebunden wird (91). Durch Inkubation bei niedrigen Temperaturen läßt sich also der aktive nicht-neuronale Uptake_2 von der chemischen Bindung des Noradrenalins an Zelloberflächen näherungsweise abgrenzen (Abb. 7).

Die Tatsache, daß bereits bei niedrigen Inkubationskonzentrationen eine beträchtliche, nicht neuronale Anreicherung und Bindung von Noradrenalin stattfindet, hängt wohl mit Oberflächenbeschaffenheit, Geometrie und möglicherweise geringerer Aktivität metabolisierender Enzyme in unseren Gewebsscheibchen zusammen. Wie Abbildung 7 zeigt, nimmt die DMI-insensitive Noradrenalinaufnahme bei Inkubationskonzentrationen oberhalb von $6 \times 10^{-7} \text{ M}$ plötzlich zu. Wie in Abschnitt E,_I ausführlich diskutiert, besitzt das extraneuronale Kompartiment der Noradrenalinaufnahme im Vergleich zur neuronalen Aufnahme geringere Affinität, jedoch höhere Kapazität für den Transmitter. Der höhere K_m -Wert, der geringere Affinität ($\frac{1}{K}$) des Systems bedeutet, ist der mathematische Ausdruck für die Tatsache, daß Uptake_2 hauptsächlich bei höheren Noradrenalinkonzentrationen zum Tragen kommt.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß sich mit unseren in vitro Versuchen trotz der erwähnten Einschränkung zwei Systeme der aktiven Noradrenalinaufnahme abgrenzen lassen: Eine neuronale DMI-sensitive Aufnahme mit großer Affinität und geringer Kapazität und eine nicht-neuronale Aufnahme mit großer Kapazität, die jedoch vorwiegend bei höheren Noradrenalinkonzentrationen zum Tragen kommt.

Nur mit dieser Abgrenzung ist es sinnvoll, die klassischen MICHAELIS-MENTEN-Gleichungen, analog dem Sättigungsverhalten von Enzym-Substrat-Interaktionen auf die Kinetik der Noradre-

nalinaufnahme in noradrenerg innervierten Gewebsscheibchen anzuwenden. Eine Darstellung der undifferenzierten Gesamtaufnahme nach LINEWEAVER-BURK analog den Verhältnissen bei Enzym-Substrat-Interaktionen, wie sie von JONSON und SACHS (129) vorgenommen wurden, hat keinen Aussagewert.

Wie von IVERSEN am isoliert perfundierten Rattenherz gezeigt (116), kann man aus der doppelt reziproken Auftragung von ^3H -Noradrenalin Aufnahme gegen Inkubationskonzentration nach LINEWEAVER-BURK maximale Aufnahmekapazität ($= V_{\max}$) und Affinität der Nervenendigung für Noradrenalin ($1/K_m$) bestimmen. In diesem Analogiemodell kommt den Nervenendigungen die Rolle des Enzyms zu, während die Inkubationskonzentration von radioaktivem Noradrenalin der Substratkonzentration gleichgesetzt wird. Die durch 6-OH-DA bewirkte "Verdünnung" von Nervenendigungen muß sich in Analogie zur klassischen Enzymkinetik als nicht-kompetitive Hemmung auf die Aufnahmecharakteristik auswirken. Um Mißverständnissen bei dieser Analogie vorzubeugen: Die Enzymkinetik wird nicht auf die Interaktion von 6-OH-DA als Antagonist von Noradrenalin an der "Membranpumpe" angewendet. Verglichen werden Gewebe mit verschiedener Innervationsdichte (gleichbedeutend mit Enzymkonzentration bei Inkubation mit Noradrenalin). Für die nicht kompetitive Hemmung gilt:

1. Herabgesetzte Enzymaktivität ohne Beeinflussung der Bindungsverhältnisse zwischen Enzym und Substrat.
2. Bei allen Substratkonzentrationen gleiches relatives Ausmaß der Hemmung.

Im LINEWEAVER-BURK Diagramm zeigt sich eine solche Situation in unterschiedlichen $V_{\max}$ -Werten bei gleichem K_m .

Auf unser System der konzentrationsabhängigen Noradrenalin-aufnahme übertragen bedeutet das:

1. Gleiche K_m -Werte weisen auf ähnliche Affinitäten für exogenes Noradrenalin in beiden Geweben hin, sind daher ein Zeichen für die Intaktheit der Nervenendigungen.
2. Unterschiedliche $V_{\max}$ -Werte spiegeln aller Wahrscheinlichkeit Unterschiede in der absoluten Zahl der Nervenendigungen, d.h. in der Innervationsdichte wieder.

Mit anderen Worten: Findet man beim Vergleich zweier noradrenerg innervierter Gewebe unterschiedliche $V_{\max}$ -Werte bei gleichem K_m , so spricht das für eine unterschiedliche Dichte von aufnahmefähigen Nervenendigungen gleicher Qualität.

Berechnung wahrer Kinetikkonstanten ist nur bei Extrapolation experimenteller Aktionszeitkurven auf Zeit 0 möglich, da nur so störende Faktoren wie Änderung der Reaktionsbedingungen ausgeschaltet werden können (55). In unserem Modell ist das aus weiter oben bereits diskutierten Gründen nur bedingt möglich. Wir nennen deshalb unsere, auf eine Minute bezogene Aufnahme "scheinbare Anfangsgeschwindigkeit". Der Gesamtvorgang "Noradrenalin Aufnahme" stellt in Wirklichkeit ein Multikompartiment-System mit den Funktionen $Uptake_1$, $Uptake_2$, extra- und intragranulärer Speicherung, Metabolismus, sowie aktiver und passiver Freisetzung dar. VOLICER (218) hat diese komplexen Vorgänge in einer Reihe von Differentialgleichungen beschrieben. Bei der Analyse unserer Aufnahmecharakteristik ist wegen geringer Noradrenalin Konzentrationen im Inkubationsmedium und kurzer Inkubationszeiten die Annahme einer monophasischen neuronalen Aufnahme eine zulässige Vereinfachung. Durch die gewählten Parameter werden andere Einflüsse weitgehend eliminiert.

Betrachtet man die schichtenspezifische neuronale Noradrenalin Aufnahme in unbehandelten Kontrollherzen, aufgetragen nach LINEWEAVER-BURK (Abb.10), so findet man bei gleichen Werten für die halbmaximale Sättigung der Aufnahme (K_m) unterschiedliche Werte für $V_{\max}$. Wie oben diskutiert, spricht diese Konstellation aller Wahrscheinlichkeit nach für eine größere Innervationsdichte der Außenschicht bei gleicher Aufnahmecharakteristik der einzelnen Nervenendigungen (Dieser signifikante schichtenspezifische Unterschied in der neuronalen Noradrenalin Aufnahme wird durch die Sympathektomie aufgehoben).

Wie aus Abbildung 12 hervorgeht, läßt sich die neuronale Noradrenalin Aufnahme in unbehandelten Kontrollherzen und im Übergangsgebiet vom intakten und denervierten Gebiet regio-

nal sympathektomierter Herzen einer ähnlichen Analyse unterziehen. Aus der doppelt reziproken Auftragung nach LINEWEAVER-BURK lassen sich wieder ähnliche K_m -Werte bei unterschiedlichen V_{max} -Werten ableiten. Diese Konstellation spricht mit großer Wahrscheinlichkeit für eine "Verdünnung" der aktiven Aufnahmestellen bei Integrität der Einzelstruktur: Ein Indiz für die Alles oder Nichts-Wirkung degenerativer 6-OH-DA-Dosen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß mit unseren in vitro Versuchen ein Fehlen der schnellen initialen Noradrenalin-aufnahme durch Nervenendigungen im Zentrum regional sympathektomierter Herzabschnitte gezeigt wurde. Das Bild entsprach der Situation nach Blockierung der neuronalen Aufnahme mit DMI. Die initiale Noradrenalin-aufnahme im Kontrollabschnitt war nicht zu unterscheiden von der Aufnahmekinetik in unbehandelten Kontrollherzen. Nähere Analyse der Aufnahmecharakteristiken läßt eine Übergangszone zwischen regional sympathektomiertem Herzabschnitt und Kontrollabschnitt mit funktionsfähigen Nervenendigungen vermuten.

III. Untersuchung der neuronalen Transmitterfreisetzung zur Bewertung der regionalen Sympathektomie.

Die Stimulus-induzierte Freisetzung von Transmitter aus noradrenergen Nervenendigungen kann grundsätzlich auf drei Arten untersucht werden. Als Index für freigesetztes Noradrenalin eignen sich:

1. Die Antwort eines Effektororgans.
2. Die Menge von radioaktivem Transmitter im Effluat ("Overflow") nach elektrischer Reizung von zuvor markiertem Gewebe.
3. Die Menge von endogenem nicht markierten Transmitter im Effluat nach elektrischer Reizung von noradrenerg inner-vierten Geweben (Organen).

Ad 1.: Die Antwort eines Effektororgans als Maß für freigesetztes Noradrenalin kann einerseits als mechanische Antwort gemessen werden, andererseits auch als elektrophysiologische Veränderung an manchen Organen. In Analogie zu ähnlichen

Messungen an cholinergen Synapsen (11,12,153) wird die Amplitude des synaptischen Potentials an der glatten Muskelzelle als Maß für das freigesetzte Noradrenalin genommen. Die Methode soll direkte Messungen des durch Einzelimpulse freigesetzten Noradrenalin vor Wiederaufnahme in Muskel oder Nerv erlauben (9).

Bei der Bewertung der mechanischen Effektorantwort als Index für freigesetztes Noradrenalin gelten folgende Einwände:

- a. Die Methode kann schlecht differenzieren zwischen Veränderungen am Effektororgan und seinen Rezeptoren gegenüber veränderter Freisetzung des Transmitters.
- b. Sie setzt ferner voraus, daß es zwischen freigesetztem Transmitter und Effektorantwort lineare Proportionalitäten gibt.

Gegen solche einfache Beziehungen sprechen mathematische Überlegungen von FURCHGOTT (84,85). Danach ist die relative Effektorantwort (ausgedrückt als Fraktion der Maximalantwort) eine nichtlineare Funktion der Rezeptorbesetzung (multipliziert mit einem Proportionalitätsfaktor $E = \text{intrinsic efficacy}$). Neuere Untersuchungen von YAMAGUCHI und Mitarbeiter (227) am Hundeherzen zeigen, daß zwar endogene Katecholamine im Plasma bis zu einer Stimulationsfrequenz noradrenerger Nerven von 10 Hz linear ansteigen, daß aber physiologische Antworten hyperbolischen Kurven höherer Ordnung folgen.

Ad 2.: Die Menge von radioaktivem Transmitter im Effluat ist unter physiologischen Bedingungen kein exaktes Maß für die Menge des aus der Nervenendigung freigesetzten Transmitter. Die im Effluat eines Organs bei Nervenreizung meßbare Aktivität hängt nämlich nicht nur von der Freisetzung des Transmitters aus der Nervenendigung ab, sondern auch von Perfusionsfluß und Inaktivierungsmechanismen wie neuronaler Wiederaufnahme, extraneuronaler Akkumulation und Metabolisierung. Eine weitere Problematik liegt darin, daß es sich bei der Freisetzung von exogen zugeführtem markiertem Noradrenalin um Freisetzung aus einem Pool handelt, dessen prozentualer Anteil an markiertem Noradrenalin sich zeitabhängig ändern muß (siehe Seite 49). Außerdem führt wiederholte Stimulierung

zu einer Abnahme sowohl des Gehaltes an markiertem Transmitter, wie auch seiner Freisetzung.

Die Methode wurde sowohl bei in vivo als auch in vitro Untersuchungen angewandt. Stimulierung bei in vitro Versuchen kann entweder über direkte Reizung von Nerven in isoliert perfundierten Organen oder durch Applizierung des elektrischen Reizes via Feldstimulierung erfolgen. Letztere Methode wurde sowohl an Gehirnscheibchen (7,112,145) als auch an isolierten Herzmuskelpräparaten beschrieben (18,130). Inwieweit die unphysiologischen Reizparameter einer Feldstimulation die physiologischen Verhältnisse normaler Aktionspotentiale widerspiegeln, kann nicht genau bestimmt werden. Nach KATZ (130) handelt es sich bei Anwendung von Feldstimulation um mindestens zwei separate Mechanismen der Noradrenalinfreisetzung.

- a. Eine frequenzabhängige Freisetzung bei niedrigen Stromstärken, blockierbar durch Maßnahmen, die fortgeleitete Aktionspotentiale im Axon verhindern (TDX, Quabain).
- b. Eine Freisetzung bei höheren Reizstromstärken, wahrscheinlich bedingt durch direkte Depolarisation der Nervenendigung, unabhängig von axonalen Aktionspotentialen und Calciumeinstrom.

Ad 3.: Die Messung der endogenen Transmitterkonzentration im Effluat wurde erst durch die Entwicklung empfindlicher Radio-Immun-Assays möglich (44,72,73). Bisherige Bestimmungen des endogenen Transmitters im "venösen Effluat" stimulierter Organe konnten niemals Transmitter bei sehr niedrigen Reizfrequenzen nachweisen, wie sie in den meisten innervierten Organen physiologischer Weise vorkommen (83,134,185). Auch bei der Untersuchung des endogenen freigesetzten Transmitters ist zu beachten, daß die gemessene Menge im Effluat nicht nur ein Maß für die Freisetzung ist, sondern auch von Wiederaufnahmemechanismen beeinflusst wird.

Da es uns bei der Verifizierung der regionalen Sympathektomie nicht um die genaue quantitative Erfassung absoluter Transmitterkonzentrationen ging, sondern lediglich um einen Vergleichsindex von denerviertem und innerviertem Gewebe (als

in vitro Ergänzung unserer Kontraktilitätsbefunde in situ), haben wir die Messung des markierten Transmitters im Effluat nach elektrischer Reizung vorinkubierter Gewebe als Untersuchungsmethode gewählt. Um daraus ein möglichst genaues Maß für freigesetztes markiertes Noradrenalin zu bekommen, blockierten wir neuronale Wiederaufnahme mit Desmethylimipramin und extraneuronale Aufnahme durch Phenoxybenzamin. Eine derartige Blockade von Noradrenalin aufnahmemechanismen beeinflusst jedoch auch wieder die neuronale Freisetzung von markiertem Transmitter und zwar:

- a. über den α -Rezeptor-vermittelten Rückkoppelungsmechanismus der Noradrenalinfreisetzung.
- b. über die Abnahme des markierten Pools durch Verhinderung der Wiederaufnahme von freigesetztem radioaktiven Transmitter.

Aus Untersuchungen über die Regulation von stimulierter Transmitterfreisetzung aus noradrenergen Nerven wurde von verschiedenen Autoren die Existenz von präsynaptischen α -Rezeptoren postuliert (67,191,192,196,198,199,201). Gemäß dieser Hypothese aktiviert freigesetztes Noradrenalin oberhalb einer gewissen Schwellenkonzentration präjunktionale α -Rezeptoren und löst auf diese Weise einen negativen Rückkoppelungsmechanismus für die weitere Transmitterfreisetzung aus. So läßt sich die durch Aktionspotentiale bewirkte Freisetzung sowohl durch α -Rezeptor-Agonisten hemmen als auch durch Antagonisten steigern. Unterschiede in den Affinitäten von prä- und postsynaptischen Rezeptoren lassen vermuten, daß es sich um verschiedene Rezeptortypen handelt. So zeigt Clonidin, ein α -Rezeptor-Agonist, mit hauptsächlich präsynaptischer Wirkung eine 10-fach größere (scheinbare) Affinität für prä- als für postsynaptische Rezeptoren (192). Im isoliert perfundierten Milzpräparat zeigt Phenoxybenzamin eine ca 30-fach größere Hemmwirkung auf postsynaptische Rezeptoren im Vergleich zur präsynaptischen Wirkung (67). Die Größe des neuromuskulären Abstandes scheint auch Einfluß auf die relative Bedeutung von physiologischer prä- und postjunktionaler α -Rezeptorwirkung zu haben (141). Die Größe des neuromuskulären Spalts beeinflusst nämlich die Effekti-

vität der neuronalen Aufnahme bei der Regulation der Transmitterkonzentration in Rezeptorhöhe (140). Die Beteiligung von Prostaglandinen an diesem Rückkoppelungsmechanismus (201,196,197,198,199), sowie die Bedeutung dopaminerger präjunktionaler Rezeptoren in diesem Zusammenhang wurde in Frage gestellt, oder in ihrer physiologischen Bedeutung bezweifelt (140).

Eine Hemmung der neuronalen Wiederaufnahme freigesetzten Noradrenalins könnte sich nach dieser Theorie im Sinne einer Verminderung der Transmitterfreisetzung bemerkbar machen. So wird vermutet, daß eine Erhöhung der physiologisch wirksamen Transmitterkonzentration im neuromuskulären Spalt durch Hemmung neuronaler Wiederaufnahme (und damit intraneuronaler Metabolisierung) zu einer Aktivierung des präsynaptischen Rückkoppelungsmechanismus führt (71,48,139,141). Phenoxybenzamin (PBA) ist ein nicht kompetitiver α -Rezeptor-Antagonist mit Langzeitwirkung und blockiert Uptake₂ in Konzentrationen von 10^{-5} g/ml. Seine Wirkungen am isoliert perfundierten Organen sind jedoch komplexer und umfassen konzentrationsabhängige Erhöhung von Transmitterflow in einem Konzentrationsbereich von 10^{-8} - 10^{-5} g/ml (71). Bei der Verwendung von PBA zur Blockierung extraneuronaler Noradrenalin Aufnahme muß man sich im Klaren sein, daß dieser α -Rezeptor-Antagonist die Freisetzung des Transmitters über den eben diskutierten Rückkoppelungsmechanismus, zumindest bei in vitro Versuchen, beeinflußt (48). Der Nettoeffekt auf die Freisetzung setzt sich wegen der komplexen Wirkung von PBA zusammen:

- a. aus einer Aktivierung des negativen Rückkoppelungsmechanismus durch erhöhte Transmitterkonzentration im synaptischen Spalt nach Hemmung neuronaler und extraneuronaler Wiederaufnahme
- b. aus einer Disinhibition dieser Rückkoppelungshemmung durch Blockierung präsynaptischer α -Rezeptoren.

Bei in vivo Versuchen an der Ratte konnte CHANG und Mitarbeiter keine Wirkung von PBA auf Noradrenalin Aufnahme oder -freisetzung durch PBA-Dosen von 10 - 20 mg/kg nachweisen (33). Dies steht in deutlichem Gegensatz zu eindeutigen Beeinflus-

sungen bei in vitro Befunden (22,67,78,193).

Außer der Beeinflussung der Transmitterfreisetzung (nach Blockade neuronaler Wiederaufnahme) über den eben diskutierten Rückkoppelungsmechanismus, ist aber eine weitere davon unabhängige Modifizierung der Freisetzung möglich. Den Befund verschiedener Autoren, daß eine Blockierung der neuronalen Wiederaufnahme nicht unbedingt zu einer Erhöhung des Transmitters im Effluat stimulierten Organe führt (16,103,131,78,88) wurde von BENETT (9) ausführlich diskutiert. Nimmt man an, daß eine sofortige Freisetzung von wiederaufgenommenen Transmittern innerhalb einer Serie von wenigen Impulsen stattfindet, so würde die Hemmung der neuronalen Wiederaufnahme zu keiner Erhöhung des "Overflows" führen. Dieses Argument gilt insbesondere bei der Messung von markiertem Transmitter, da hier ohnehin jede Freisetzung (bei Hemmung der Wiederaufnahme) zu einer Verminderung des Verhältnisses von markiertem zu endogenem Noradrenalin führt (siehe Seite 49).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die Messung von markiertem Transmitter im Effluat nach Blockierung der neuronalen und extraneuronalen Wiederaufnahme zwar eine möglichst genaue Annäherung an die freigesetzte Transmittermenge ergibt, daß jedoch diese Blockierungsmaßnahmen selbst wieder zu einer Modifizierung der Freisetzung führen.

Wir haben Myokardstreifen aus generalisiert und regional sympathektomierten Herzen, sowie aus Kontrollherzen unter identischen Versuchsbedingungen hinsichtlich Blockade von Wiederaufnahmemechanismen und Reizparametern untersucht. Da sich oben diskutierte Modifizierungen der Freisetzung somit in gleicher Weise bei allen verglichenen Myokardstreifen auswirken, können sie bei der Beurteilung der Vollständigkeit der regionalen Sympathektomie unberücksichtigt bleiben.

Unsere Ergebnisse zeigen eine gleichermaßen verminderte Freisetzung von Aktivität aus Myokardstreifen von generalisiert sympathektomierten Herzen sowie von Streifen aus dem Zentrum regional sympathektomierter Herzabschnitte im Vergleich zu Kontrollherzen unbehandelter Tiere. Ein Vergleich der Freisetzung von Aktivität aus Myokardstreifen von unbehandel-

ten Kontrollherzen mit dem Kontrollabschnitt regional sympathektomierter Herzen zeigt keinen signifikanten Unterschied.

Die Restfreisetzung von Aktivität aus Myokardgewebe nach generalisierter und regionaler Anwendung von 6-OH-DA könnte als Hinweis für eine funktionell unvollständige Sympathektomie vermutet werden. Streifen von Vorhöfen und Papillarmuskel chirurgisch denervierter Hunde (Autotransplantation, regionale neuronale Ablation) zeigten nämlich keinerlei sympathomimetische Antwort (18). Da es sich bei der chirurgischen Denervierung einige Tage nach Durchtrennung der Nerven um völlige Degeneration aller distaler Strukturen handelt, ist dieser Befund mit den Verhältnissen bei 6-OH-DA-Anwendung nicht vergleichbar. Bei der 6-OH-DA-Wirkung handelt es sich um eine selektive Zerstörung von Nervenendigungen bei Erhaltenbleiben von axonalen Strukturen (siehe Seite 6).

Es ist wahrscheinlich, daß diese Restfreisetzung durch direkte Depolarisation der übriggebliebenen Axonstümpfe durch den Reizstrom bedingt ist. Unter normalen Bedingungen wird aus dem nichtterminalen Axon kein Noradrenalin freigesetzt, obwohl die Voraussetzung für Reiz-induzierte Freisetzung, nämlich die Speicherung in Vesikeln, auch im Axon erfüllt ist (154). Im intakten Axon ist jedoch die Zahl der Vesikel im nichtterminalen Teil wesentlich geringer als in den Nervenendigungen (89). Die Akkumulierung der Vesikel in Axonstümpfen nach 6-OH-DA könnte die Freisetzung aus diesen Stümpfen, und damit unsere Restfreisetzung aus sympathektomierten Myokard erklären. Es sei betont, daß es sich dabei aller Wahrscheinlichkeit nach nicht um eine die Biophase des Rezeptors beeinflussende Transmittermenge handelt, da die Entfernung vom Ort der Freisetzung zum Rezeptor ein Vielfaches des normalen neuromuskulären Spalts beträgt. Dafür sprechen auch Befunde von der sympathektomierten Katze (102) und vom Hund (8, 87). Frühere Untersuchungen in unserem Labor an Hunden zeigen, daß 3 - 9 Tage nach generalisierter Sympathektomie mit 6-OH-DA eine Reizung des rechten Ganglion stellatum keinen Einfluß auf Herzfrequenz, arteriellen Blut-

druck und Kontraktilität des Myokards mehr hat. Eine solche Reizung führt in Kontrollhunden zu einem unmittelbaren Anstieg dieser Größen (87).

Die Freisetzung von Noradrenalin oder Noradrenalinmetaboliten durch direkte Depolarisation aus nicht neuronalen Noradrenalinkompartimenten ist zweifelhaft, da zumindest für die glatte Muskelzelle die Voraussetzung für stimulus-induzierte Freisetzbarkeit, nämlich die Speicherung in Vesikeln, nicht erfüllt ist. Andererseits erlaubt der relativ hohe Anteil von COMT-Metaboliten im Superfusat feldstimulierter Präparate (181) unbekannten Ursprungs, eine solche Möglichkeit zumindest in Erwägung zu ziehen. Es ist also möglich, daß bei der von uns gemessenen Restaktivität im Effluat sowohl Transmitterfreisetzung aus Axonstümpfen als auch aus nicht-neuronalen Kompartimenten eine Rolle spielt. Trotz der nicht völlig definierbaren Ursachen spricht die konstante (gegenüber Kontrollwerten gleichermaßen erniedrigte) Fraktion der Restfreisetzung aus Myokardstreifen nach generalisierter und regionaler Sympathektomie und Gefäßabschnitte nach regionaler Sympathektomie für eine funktionelle Sympathektomie, die sowohl im Myokard als auch in den Gefäßen des jeweiligen Bezirks vollständig ausgebildet ist.

Dies stimmt überein mit unseren Ergebnissen aus vergleichenden Kontraktilitätsmessungen am Myokard bei Ganglium stellatum Reizung. Diese vergleichende Kontraktilitätsmessung beurteilt die sympathische Überträgerfunktion aus der Antwort des Effektororgans. Die für diese Art der Untersuchung geltenden Einschränkungen hinsichtlich der quantitativen Aspekte (siehe Seite 66) treffen hier nicht zu, da wir nur die Situation nach vollständiger Aufhebung der funktionellen sympathischen Innervation am Organ in vivo damit demonstrieren wollten. Wir fanden am thorakotomierten Hund mit regional sympathektomierten und regional denervierten Herzen eine Steigerung der Herzfrequenz, des Aortendrucks und im unbehandelten Bezirk eine Zunahme der maximalen isometrischen Spannung und des Differentialquotienten der isometrischen Spannung. Im sympathektomierten Abschnitt des gleichen Ven-

trikels war dagegen keine Zunahme der maximalen isometrischen Spannung und des Differentialquotienten zu erkennen.

Um bei den vergleichenden Kontraktilitätsmessungen unspezifische Schädigung der Myokardfasern (durch 6-OH-DA oder Vernarbungen nach chirurgischer Manipulation) als Ursache für gemessene Unterschiede auszuschließen, wurde durch Injektion von Isoproterenol in die Arteria pulmonalis die Integrität des gesamten Myokards von regional sympathektomierten Herzen geprüft. Beide Ventrikelabschnitte, d.h. der unbehandelte Kontrollabschnitt, wie der sympathektomierte Abschnitt reagierten jedoch gleichermaßen mit Kontraktilitätssteigerung bei Injektion von Isoproterenol in die Arteria pulmonalis.

Das Ausmaß der durch einen bestimmten Reiz auslösbaren Zunahme der isometrischen Spannung ist wesentlich abhängig von der Zahl der an die Spannungsaufnehmer fixierten Fasern und von ihrer jeweiligen Vordehnung. In sympathektomierten Ventrikeln ist eine Abnahme der maximalen isometrischen Spannungsentwicklung wahrscheinlich durch Verminderung der Vordehnung zu erklären, wenn man eine Verminderung des Herzvolumens (sowohl enddiastolisch wie endsystolisch) durch die sympathische Stimulation voraussetzt. Eine Beteiligung efferenter parasympathischer Bahnen im Sinne einer Dominanz negativ inotroper Einflüsse nach dem Wegfall der sympathischen Myokardinnervation ist wenig wahrscheinlich, da die Abnahme der maximalen Spannungsentwicklung auch in chirurgisch denervierten, d.h. also auch parasympathektomierter Herzabschnitte beobachtet wurde. Trotz des quantitativ begrenzten Aussagewertes dieser Untersuchungen sprachen unsere Befunde aus vergleichenden Kontraktilitätsmessungen an generalisiert und regional sympathektomierten Herzen für einen Ausfall der sympathischen Innervation im Zentrum des regional sympathektomierten Herzabschnitts. Unspezifische operationbedingte Schädigung der Myokardfasern ist weitgehend ausgeschlossen. Das Fazit der diskutierten Ergebnisse ist die Tatsache, daß die neuronale Transmitterfreisetzung im Zentrum regional sympathektomierter Herzabschnitte auf ein funktionell bedeu-

tungsloses Maß reduziert ist. Unsere Untersuchungen der Transmitterfreisetzung sowohl im Effluat einer in vitro Präparation als auch als entsprechende Effektorantwort am Herzen in situ sprechen eindeutig für eine vollständige funktionelle Sympathektomie im Zentrum regional sympathektomierter Herzen.

IV. Bewertung und Anwendungsmöglichkeiten der entwickelten Modelle zur regionalen Myokardsympathektomie.

Unsere Untersuchungen am regional sympathektomierten Hundemyokard zeigen, daß sowohl die chirurgische, wie auch die chemische Sympathektomie zu einer vollständigen Zerstörung funktionsfähiger noradrenerger Strukturen in einem Teil des linken Ventrikels (sowohl im Myokard als auch in den Gefäßen) führen, während die Restinnervation im Kontrollabschnitt völlig intakt bleibt. Trotz dieses vergleichbaren Ausmaßes der regionalen Sympathektomie wird die Wahl eines der beiden Modelle zur Untersuchung direkter Wirkung der sympathischen Herznerven von der zu bearbeitenden Fragestellung bestimmt werden.

a. Chirurgische Sympathektomie.

Die Methode liefert ein Modell zur Untersuchung von Langzeitwirkungen des Sympathikus. Der chirurgische Eingriff geschieht in einer Weise, daß Myokardgewebe des linken Ventrikels selbst überhaupt nicht beschädigt wird (siehe Seite 14). Im Vergleich zu den Denervierungsmethoden der Autotransplantation und der Abtragung des Perikards mit Mediasatinum ist die von uns vorgenommene Operation bei weitem nicht so schwerwiegend und technisch aufwendig. Der Hauptvorteil liegt jedoch darin, daß die unvermeidlichen unspezifischen Wirkungen des Operationstraumas (einschließlich Narkose) eindeutig von den spezifischen Wirkungen des Innervationsausfalls abgegrenzt werden können: Da sowohl der regional sympathektomierte als auch der Kontrollabschnitt diesen unspezifischen Wirkungen gleichermaßen ausgesetzt sind, erlaubt der Vergleich der beiden Abschnitte eindeutig die Beurteilung des funktionellen Sympathikusausfalls. Die postoperative Haltung wird erleichtert durch das Fehlen von chro-

nisch implantierten Kathetern. Das Regenerationsintervall von funktionsfähigen noradrenergen Strukturen am autotransplantierten Herzen beträgt ca 10 Monate. In unserem Modell kann möglicherweise eine frühere Reinnervation aus den Randgebieten erfolgen. Das Zentrum des denervierten Bezirks bleibt nach unseren vorläufigen (noch nicht abgeschlossenen) Untersuchungen mindestens zwei Monate vollständig denerviert. Der Hauptnachteil der Methode liegt in der Tatsache, daß man eine gleichzeitige Zerstörung vagaler Afferenzen und Efferenzen annehmen muß. Deshalb können Beobachtungen über den Effekt der regionalen Denervierung nicht mit Sicherheit ausschließlich dem Ausfall der Sympathikusfunktion zugeschrieben werden.

b. Chemische Sympathektomie.

Die Methode liefert ein zeitlich begrenztes Modell zur Untersuchung von reinen Sympathikuseffekten am Herzen. Die selektive Zerstörung noradrenerger Nervenendigungen garantiert das Erhaltenbleiben der restlichen autonomen Innervation. Deshalb erlaubt dieses Modell im Gegensatz zur chirurgischen regionalen Denervierung die Differenzierung zwischen Folgen des Ausfalls der sympathischen Efferenzen und der parasympathischen efferenten Innervation. Der Hauptnachteil ist die Notwendigkeit eines chronisch implantierten Koronarkatheters mit der Gefahr der Stenosierung, chronischer Infarzierung und Bildung von myokardialen Mikroabszessen nach Lösung kleiner Thromben von der Katheterspitze. Schon wegen dieses chronischen Katheters sind langfristige Untersuchungen mit diesem Modell nicht möglich. Nur unter sorgfältigster Betreuung mit mehrmaligem Katheterspülen pro Tag können diese Nachteile reduziert werden. Die unterschiedliche Regenerationsgeschwindigkeit noradrenerger Nervenendigungen in Myokard und glatter Gefäßmuskulatur erschwert nach relativ kurzer Zeit die Beurteilung von Befunden. Deshalb können Untersuchungen an diesem Sympathektomiemodell auch aus diesem Grund nur für kurze Zeit zu klaren Ergebnissen führen. Auf der anderen Seite ist insbesondere bei Untersuchung metabolischer und trophischer Sympathikuswirkung ein gewisses "Intervall" nach

Durchführung der Sympathektomie einzuhalten, da es ja bei 6-OH-DA Gabe zu hoher Transmitterfreisetzung und starken sympathomimetischen Reaktionen kommt.

Eine Fragestellung, bei der besonders das chirurgische regionale Sympathektomiemodell geeignet erscheint, ist der Komplex der möglichen trophischen Wirkungen des Herzsympathikus. Experimentell erzeugte Herzhypertrophie bei Ratten geht mit multiphasischen Schwankungen des myokardialen Katecholamingehaltes einher (194), wobei es hier große Unterschiede gibt nach Art der Ursache und dem Zeitverlauf bei der Entwicklung einer Hypertrophie. Da ja bekanntlich Katecholamine über die Aktivierung der Adenylzyklase (173) wesentlich die Vorgänge des Zellstoffwechsels beeinflussen, im Sinne eines erhöhten Substratsatzes in Glykogenolyse, Glykolyse, Lipolyse, Fettsäureoxydation und oxydativer Phosphorylierung (113), ist ein Einfluß der sympathischen Myokardinnervation auf die Entwicklung einer Herzhypertrophie denkbar. COOPER und Mitarbeiter haben versucht, die Rolle der sympathischen Myokardinnervation bei der Entwicklung einer Herzhypertrophie am Modell des Hundes mit totaler chirurgischer Denervierung des Herzens zu studieren. Diese Bemühungen führten jedoch zu keinem klaren Bild und wurden abgebrochen, da wegen des extensiven chirurgischen Eingriffs, Denervierungseffekte nicht von unspezifischen Operationstraumen getrennt werden konnten (37). Auch Untersuchungen dieser Gruppe (99) über die Änderung von Myosinuntereinheiten im total denervierten Hundeherzen führten wegen des Fehlens eines vergleichbaren Kontrollabschnittes zu keinen schlüssigen Ergebnissen. Bei anderen Organen gibt es Hinweise für eine trophische Sympathikuswirkung, so an der Skelettmuskulatur (66,152,170, 188), bei der Hämatopoese (27) und an der Rattenspeicheldrüse (34). In Gewebskulturen von sympathischen Nervenzellen und glatten Muskelzellen konnte eine trophische Sympathikuswirkung im Sinne einer gesteigerten Differenzierung der glatten Muskelzelle bei gleichzeitiger Hemmung der Proliferation gezeigt werden. (32). Dagegen fand BEVAN an der Zentralarterie des Kaninchenohrs eine trophische Wirkung des Sympathikus im Sinne einer erhöhten Proliferation glatter

Gefäßmuskelzellen (14). In Analogie zur unilateralen Sympathektomie der Zentralarterie des Kaninchenohrs wollen wir in einer folgenden Arbeit mögliche trophische Einflüsse des Herzsympathikus bei Hypertrophieentwicklung am Modell des regional chirurgisch denervierten Herzens studieren.

Das Modell der regionalen chemischen Sympathektomie wurde von uns bereits für die Fragestellung der direkten nervösen Beeinflussung der Myokarddurchblutung am wachen Hund angewandt. Die Interdependenz von verschiedenen Faktoren bei der Koronarregulation würde strenggenommen nur dann eine Beurteilung der direkten nervösen Koronarkontrolle erlauben, wenn eine selektive Beeinflussung dieser Kontrolle möglich wäre. Das ist aus anatomischen und pharmakologischen Gründen nicht der Fall.

Das Modell der regionalen Sympathektomie, bei dem in einem Teil der Herzkammer die gesamte sympathische Innervation, sowohl der Koronargefäße als auch der Myokardzellen unterbrochen wird, erlaubt jedoch zusammen mit einem Verfahren zur lokalen Durchblutungsmessung eine möglichst genaue funktionelle Beurteilung der efferenten sympathischen Innervation auf die Koronarregulation. Diese Beurteilung wird bei unserem Modell erleichtert durch die Tatsache, daß sich nicht sympathikusbedingte Faktoren der Koronarregulation gleichermaßen auf sympathektomierten und unbehandelten Herzabschnitt auswirken. Zu diesen Faktoren gehören die Mechanik der Herzkontraktion, die durch Kompression und Verformung der Gefäße den extravaskulären Koronarwiderstand beeinflusst. Weiterhin gehören der arterielle Perfusionsdruck dazu, der über Autoregulationsmechanismen den vaskulären Koronarwiderstand bedingt. Schließlich beeinflusst der vom Herzstoffwechsel abhängige myokardiale Sauerstoffverbrauch über metabolische Mechanismen den vaskulären Koronarwiderstand. Diese drei Faktoren und ihre Wechselbeziehungen haben auf die Bewertung der Sympathikusfunktion für myokardiale Durchblutungsverteilung am regional sympathektomierten Herzen keinen Einfluß wie von HOLTZ (114) ausführlich diskutiert. Bei Messung der Durchblutungsverteilung im regional sympathektomierten Her-

zen fanden wir im wachen Hund, im Zentrum des regional sympathektomierten Herzabschnittes eine Zunahme der Myokarddurchblutung um 80 % gegenüber dem unbehandelten Kontrollabschnitt des gleichen Ventrikels. Pharmakologische α -Rezeptorenblockade (Abb. 16) sowie pharmakologische Ganglienblockade (Abb. 18) hoben diesen sympathektomiebedingten Unterschied auf. Dagegen hatte β -Rezeptorenblockade mit Propanolol keinen Einfluß auf die Mehrdurchblutung im sympathektomierten Herzabschnitt (Abb. 17).

Daß es sich bei der Durchblutungszunahme im Sympathektomiezentrum um eine nervös vermittelte Reaktion handelt und nicht um unspezifische operationsbedingte Effekte, zeigt die Aufhebbarkeit des Durchblutungsunterschieds zwischen sympathektomierten und unbehandelten Herzabschnitt durch Ganglienblockade, also der Ausschaltung aller sympathischen Effenzen zum Herzen.

Die Durchblutungszunahme im sympathektomierten Abschnitt könnte theoretisch auch über eine β -Rezeptoren-vermittelte Überempfindlichkeit gegenüber zirkulierenden Katecholaminen bedingt sein. Eine Blockade der β -Rezeptoren müßte eine solche Dilatation aufheben. Wie unsere Durchblutungsmessungen unter Propanolol zeigen, ist das nicht der Fall.

Da es sich bei der sympathektomiebedingten myokardialen Durchblutungszunahme also offensichtlich weder um unspezifische Effekte, noch um eine β -Rezeptoren vermittelte Dilatation handelt, ist eine Durchblutungszunahme nach Wegfall eines α -Rezeptor vermittelten Ruhetonus im sympathektomierten Abschnitt zu vermuten. In diesem Fall müßte die sympathektomiebedingte Durchblutungszunahme durch α -Rezeptorenblockade aufhebbar sein. Unsere Durchblutungsmessung unter α -Rezeptorenblockade zeigen diese Aufhebbarkeit und sprechen daher eindeutig für eine Durchblutungszunahme durch Ausfall einer konstriktorischen Sympathikuswirkung.

Eine Myokardmehrdurchblutung in wachen Hunden nach α -Rezeptorenblockade oder Ganglienblockade trotz Abfall des perfundierenden Aortendruckes ist bereits bekannt. Eine Differenzierung zwischen metabolischer Koronardilatation und der

Aufhebung einer nervösen Koronarkonstriktion ist jedoch erst mit dem Ansatz der vergleichenden Durchblutungsmessung bei regionaler Myokardsympathektomie möglich. Allein so konnte gezeigt werden, daß die Myokarddurchblutung beim wachen Hund in Ruhe unter einem α -adrenergen konstriktorischen Dauereinfluß der sympathischen Koronarinnervation steht (114).

F ZUSAMMENFASSUNG

1. Wegen der Interferenz von nervösen und metabolischen Regulationsmechanismen am Herzen wäre ein Modell der regionalen Sympathektomie eines Herzabschnittes für die Beurteilung der Sympathikuswirkung auf trophische Vorgänge im Myokard sowie auf die Durchblutungsregulation von großem Wert.
2. Im Idealfall müßten in einem solchen Modell folgende Voraussetzungen erfüllt sein:
 - Die Sympathektomie muß streng auf den vorgesehenen Herzabschnitt begrenzt sein und dort zu einer vollständigen funktionellen Ausschaltung der efferenten Sympathikusfunktion führen.
 - Die sympathische Innervation im Kontrollabschnitt der gleichen Herzen muß völlig intakt bleiben und darf sich nicht von unbehandelten Kontrollherzen unterscheiden.
 - Unspezifische Operations- und Narkosewirkungen müssen sich gleichermaßen auf sympathektomierten und unbehandelten Kontrollabschnitt auswirken.
3. Auf zwei verschiedenen Wegen wurde versucht, diesem Idealmodell nahe zu kommen:
 - Durch chirurgische Denervierung des dorsolateralen Anteils des linken Herzventrikels.
 - Durch lokale intrakoronare Anwendung von 6-OH-DA zur chemischen Sympathektomie eines Herzabschnittes.
4. Um zu prüfen inwieweit sich mit diesen beiden Techniken die oben genannten Idealforderungen verwirklichen lassen, wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:
 - In beiden Modellen zeigte die Verteilung von retiniertem markierten Noradrenalin, teilweise nach Abbauprodukten differenziert, keine meßbare neuronale Noradrenalinretinierung im Zentrum des sympathektomierten Abschnittes und eine unbeeinflusste Retinierung im Kontrollabschnitt.
 - In chemisch regional sympathektomierten Herzen wurde ergänzend die schnelle initiale Noradrenalinaufnahme in Myokardscheibchen in vitro untersucht. Während im Zentrum des sympathektomierten Herzabschnittes keine neuronale

Noradrenalin Aufnahme mehr nachweisbar war, unterschied sie sich im Kontrollabschnitt nicht von unbehandelten Kontrollherzen.

- Die Bestimmung von kinetischen Konstanten der schnellen Noradrenalin Aufnahme nach LINEWEAVER-BURK ergab Hinweise für eine dichtere noradrenerge Innervation der äußeren Myokardschichten gegenüber den Innenschichten in unbehandelten Kontrollherzen.
- Die Bestimmung dieser Konstanten für die schnelle Noradrenalin Aufnahme in Myokard aus dem Übergangsgebiet von Sympathektomie und Kontrollabschnitt ergab Hinweise für eine "Verdünnung" funktionell intakter noradrenerger Nervenendigungen in diesem Gebiet, gemäß der "Alles oder Nichts"-Wirkung von 6-OH-DA.
- In beiden Modellen wurden vergleichende Kontraktilitätsmessungen am linken Herzen bei Ganglion stellatum Reizung in situ durchgeführt. Reiz-induzierte Kontraktilitätszunahme, als Effektorantwort auf freigesetzten Transmitter, war im Zentrum regional sympathektomierten Herzen bei beiden Modellen nicht mehr nachweisbar, während diese Zunahme im Kontrollabschnitt der Kontraktilitätssteigerung in unbehandelten Kontrollherzen entsprach.
- Ergänzend für chemisch regional sympathektomierte Herzen wurden in vitro Untersuchungen zur Reiz-induzierten Freisetzung von markiertem Transmitter aus Myokardstreifen und isolierten Koronargefäßabschnitten durchgeführt. Sie ergaben gleichermaßen verminderte Freisetzung aus regional sympathektomierten Herzen wie aus dem Zentrum generalisiert sympathektomierten Herzen. Die Freisetzung von Noradrenalin aus dem Kontrollabschnitt entsprach der Freisetzung aus völlig unbehandelten Kontrollherzen.

5. Diese Untersuchungen sprechen im chirurgisch wie auch im chemischen regionalen Sympathektomiemodell für eine völlige funktionelle Ausschaltung der efferenten Sympathikusfunktion im Zentrum des Sympathektomieabschnittes bei völliger Integrität dieser Funktion im unbehandelten Kontrollabschnitt.

6. Die beiden entwickelten und untersuchten Modelle eignen sich

jedoch unterschiedlich für Untersuchungen der Sympathikusfunktion am Herzen.

- Das chirurgische Modell eignet sich besonders für Untersuchungen der sympathischen Langzeitwirkungen am Herzen. Es liefert jedoch keine selektive Zerstörung efferenter Sympathikusbahnen wegen möglicher gleichzeitiger Durchtrennung parasymphathischer Bahnen.
- Das chemische Modell liefert eine selektive, jedoch zeitlich eng begrenzte regionale Sympathektomie. Schwierige Operationstechnik und die Notwendigkeit eines chronischen Koronarkatheters komplizieren die Anwendung.

7. Als Beispiel der Anwendung der chemischen regionalen Myokardsympathektomie wurde die Durchblutungsverteilung im Myokard von wachen Hunden in Ruhe untersucht. Wir fanden im Zentrum der regionalen Sympathektomie eine 80 %ige Zunahme der Myokarddurchblutung gegenüber dem Kontrollabschnitt. Dieser Unterschied konnte sowohl durch α -Rezeptorenblockade, wie auch Ganglienblockade aufgehoben werden. β -Rezeptorenblockade hatte darauf jedoch keinen Einfluß. Diese Befunde sprechen für eine beträchtliche α -adrenerge konstriktorische Koronarkontrolle im normal innervierten Herzabschnitt im wachen Hund.

G LITERATUR

- 1) ABRAHAM, A.
Die mikroskopische Innervation des Herzens und der Blutgefäße von Vertebraten.
Budapest: Akademiai Kiado, 1964
- 2) ALMGREN, O., and J. JONASON
Relative importance of neuronal and extraneuronal mechanisms for the uptake and retention of noradrenaline in different tissues of the rat.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 270, 289-309 (1971)
- 3) ALMGREN, O., and J. JONASON
Functional significance of neuronal and extraneuronal transmitter uptake in rat salivary glands.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 283, 1-20 (1974)
- 4) ALMGREN, O., and J. JONASON
Role of the adrenergic receptors for extraneuronal amine uptake and retention in rat salivary glands, in vitro.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 283, 21-35 (1974)
- 5) ANDEN, N.E., T. MAGNUSSON, and E. ROSENGREN
On the presence of dihydroxyphenylalanine decarboxylase in nerves.
Experientia 20, 328-329 (1964)
- 6) AVAKIAN, O.V., and J.S. GILLESPIE
Uptake of noradrenaline by adrenergic nerves smooth muscle and connective tissue in isolated perfused arteries and its correlation with the vasoconstrictor response.
Brit. J. Pharmacol. Chemother. 32, 168-184 (1968)
- 7) BALDESSARINI, R.J., and I.J. KOPIN
The effect of drugs on the release of norepinephrine- H^3 from central nervous system tissues by electrical stimulation in vitro.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 156, 31-38 (1967)
- 8) BASSENCE, E., J. HOLTZ, W. von RESTORFF, and K. OVERSOHL
Effect of chemical sympathectomy on coronary flow and cardiovascular adjustment to exercise in dogs.
Pflügers Arch. 341, 285-296 (1973)
- 9) BENNETT, M.R.
An electrophysiological analysis of the storage and release of noradrenaline at sympathetic nerve terminals.
J. Physiol. 229, 515-531 (1973)
- 10) BENNETT, M.R.
An electrophysiological analysis of the uptake of noradrenaline at sympathetic nerve terminals.
J. Physiol. 229, 533-546 (1973)

- 11) BENNETT, M.R., and E. McLACHLAN
An electrophysiological analysis of the storage of acetylcholine in preganglionic nerve terminals.
J. Physiol. 221, 657-668 (1972)
- 12) BENNETT, M.R., and E. McLACHLAN
An electrophysiological analysis of the synthesis of acetylcholine in preganglionic nerve terminals.
J. Physiol. 221, 669-682 (1972)
- 13) BENNETT, T., G. BURNSTOCK, J.L.S. COBB, and T. MALMFORS
An ultrastructural and histochemical study of the adrenergic nerves in the domestic fowl.
Brit. J. Pharmacol. 38, 802-809 (1970)
- 14) BEVAN, R.D.
Effect of sympathetic denervation on smooth muscle cell proliferation in the growing rabbit ear artery.
Circ. Res. 37, 14-19 (1975)
- 15) BISHOP, V.S., and L.D. HORWITZ
Effects of altered autonomic control on left ventricular function in conscious dogs.
Amer. J. Physiol. 221, 1278-1282 (1971)
- 16) BLAKELEY, A.G.H., G.L. BROWN and C.B. FERRY
Pharmacologic experiments on the release of the sympathetic transmitter.
J. Physiol. 167, 505-514 (1963)
- 17) BLAKELEY, A.G.H., G. POWIS, and R.J. SUMMERS
An uptake mechanism for 1-noradrenaline in the cat spleen associated with the nerves but distinct from uptake.
J. Physiol. 238, 193-206 (1974)
- 18) BLINKS, J.R.
Field stimulation as a means of effecting graded release of autonomic transmitters in isolated heart muscle.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 151, 221-235 (1966)
- 19) BÖHNISCH, H., and U. TRENDLENBURG
Extraneuronal removal, accumulation and O-methylation of isoprenaline in the perfused heart.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 283, 191-218 (1974)
- 20) BÖHNISCH, H., W. UHLIG, and U. TRENDLENBURG
Analysis of the compartments involved in the extraneuronal storage and metabolism of isoprenaline in the perfused heart.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 283, 223-244 (1974)
- 21) BONAGURA, V., R. HEIKKILÄ, and G. COHEN
Protection by desipramine of 6-OH-DA induced damage to adrenergic nerve terminals in mouse heart.
Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol. 4, 163-170 (1972)

- 22) BOULLIN, D.J., E. COSTA, and B.B. BRODIE
Evidence that blockade of adrenergic receptors causes overflow of norepinephrine in cats colon after nerve stimulation.
J. Pharmac. Exp. Ther. 157, 125-134 (1967)
- 23) BROWN, G.L., DAVIES, B.M., and C.B. FERRY
The effect of neuronal rest on the output of sympathetic transmitter from the spleen.
J. Physiol. 159, 365-380 (1961)
- 24) BURGEN, A.S.V., and L.L. IVERSEN
The inhibition of noradrenaline uptake by sympathomimetic amines in the rat isolated heart.
Brit. J. Pharmacol. Chemother. 25, 34-49 (1965)
- 25) BURN, J.H., and W.R. GIBBONS
The part played by calcium in determining the response to stimulation of sympathetic postganglionic fibres.
Brit. J. Pharmacol. 22, 540-548 (1964)
- 26) BURN, J.H., F.I. PHILPOT, and U. TRENDELENBURG
Effect of denervation on enzymes in iris and blood vessels.
Brit. J. Pharmacol. 9, 423-428 (1954)
- 27) BYRON, J.W.
Evidence for a β -adrenergic receptor initiating DNA synthesis in hemopoietic stem cells.
Exp. Cell. Res. 71, 228-232 (1972)
- 28) CAMPOS, H.A., and F.E. SHIDEMAN
Subcellular distribution of catecholamines in the dog heart - effect of reserpine and norepinephrine administration.
Int. J. Neuropharmac. 1, 13-22 (1962)
- 29) CANNON, W.B., H.F. NEWTON, E.M. BRIGHT, V. MENKIN, and R.M. MOORE
Some aspects of the physiology of animals surviving complete exclusion of sympathetic nerve impulses.
Amer. J. Physiol. 89, 84-107 (1929)
- 30) CANNON, W.B., and A. ROSENBLUETH
Autonomic neuro effector systems.
New York: The Mac Millan Co., 1937
- 31) CERVONI, P.
Monoamine oxidase activity of the cat nictitating membrane and superior cervical ganglion under various experimental conditions.
Biochem. Pharmacol. 18, 1427-1433 (1969)
- 32) CHAMLEY, J.H.
Tissue culture: Interaction between sympathetic nerves and vascular and visceral smooth muscle.
Second Int. Symp. Vasc. Neuroeffector Mech., Odense, 1975

- 33) CHANG, C.C., and M.C. LEE
Studies of the effect of phenoxybenzamine on the uptake of noradrenaline and on the response to sympathetic stimulation of rat heart.
Arch. Int. Pharmacodyn. 201, 400-414 (1973)
- 34) CHANG, W.W.L., and T. BARKA
Stimulation of acinar cell proliferation by isoproterenol in the postnatal rat submandibular gland.
Anat. Rec. 178, 739-753 (1974)
- 35) CHIDSEY, C.A., R.L. KAHLER, L.L. KELMINSON, and E. BRAUNWALD
Uptake and metabolism of tritiated norepinephrine in the isolated canine heart.
Circ. Res. 12, 220-227 (1963)
- 36) CLARKE, D.E., C.J. JONES, and P.A. LINLEY
Histochemical fluorescence studies on noradrenaline accumulation by uptake in the isolated rat heart.
Brit. J. Pharmacol. 37, 1-9 (1969)
- 37) COOPER, T
Persönliche Mitteilung
Brief vom 14. 6. 1976
- 38) COOPER, T.
Physiologic and pharmacologic effects of cardiac denervation.
Fed. Proc. 24, 1428 (1965)
- 39) COOPER, T.
Surgical sympathectomy and adrenergic function.
Pharmacol. Rev. 18, 611-618 (1966)
- 40) COOPER, T., J.W. GILBERT, R.D. BLOODWELL, and J.R. CROUT
Chronic extrinsic cardiac denervation by regional neural ablation: Description of the operation, verification of the denervation and its effects on myocardial catecholamines.
Circ. Res. 2, 275-281 (1961)
- 41) COOPER, T., V.L. WILLMAN, M. JELLINEK, and C.R. HANLON
Heart autotransplantation: Effect on myocardial catecholamine and histamine.
Science 138, 40-41 (1962)
- 42) CORCONDILAS, A., D.E. DONALD, and J.T. SHEPHERD
Assessment by two independent methods of the role of cardiac output in the pressor response to carotid occlusion.
J. Physiol. 170, 250-262 (1964)
- 43) COSTA, E.
Simple neuronal models to estimate turnover rate of noradrenergic transmitters in vivo.
In: Biochemistry of simple neuronal models. Avanc. Biochem. Pharmacol. 2, 169-204 (1970)

- 44) COYLE, J.T., and D. HENRY
Catecholamines in fetal and newborn rat brain.
J. Neurochem. 21, 61-67 (1973)
- 45) CROUT, J.R.
The uptake and release of ³H-norepinephrine by the guinea pig heart in vivo.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 248, 85 (1964)
- 46) CROUT, J.R., and T. COOPER
Myocardial catechol-O-methyl transferase activity after chronic cardiac denervation.
Nature 194, 387 (1962)
- 47) CROUT, J.R., A.J. MUSKUS, and U. TRENDLENBURG
Effect of tyramine on isolated guinea-pig atria in relation to their noradrenaline stores.
Brit. J. Pharmacol. Chemother. 18, 600-611 (1962)
- 48) CUBEDDU, L., S.Z. LANGER, and N. WEINER
The relationship between alpha-receptor block, inhibition of norepinephrine uptake and the release and metabolism of ³H-Norepinephrine.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 188, 368 (1974)
- 49) DAGGETT, W.M., V.L. WILLMAN, T. COOPER, and C.R. HANLON
Work capacity and efficiency of the autotransplanted heart.
Circ. 35, 36, 96-104 (1967)
- 50) DeCASTRO, F.
Die normale Histologie des peripheren vegetativen Nervensystems. Das Synapsen Problem: Anatomisch experimentelle Untersuchungen.
Verh. dtsh. path. Ges. 34, 1-52 (1950)
- 51) DeCHAMPLAIN, J., and R. NADEAU
6-hydroxydopamine, 6-hydroxydopa, and degeneration of adrenergic nerves.
Fed. Proc. 30, 877-885 (1971)
- 52) DeCHAMPLAIN, J., and M.R. van AMERINGEN
Regulation of blood pressure by sympathetic nerve fibers and adrenal medulla in normotensive and hypertensive rats.
Circ. Res. 31, 617-628 (1972)
- 53) DENGLE, H.J., H.E. SPIEGEL, and E.O. TITUS
Uptake of tritium labelled norepinephrine in brain and other tissues of cat in vitro.
Science 133, 1072-1073 (1961)
- 54) DISTLER, A., H. GROBECKER, V.A.W. KREYE, and J. LAZAR
Physiology and pathology of vascular response.
Arzneim.-Forschung 23, 18-30 (1973)
- 55) DIXON, M., and E.C. WEBB
Enzymes
2nd ed. London: Longmans Ltd. 1964

- 56) DOLEZEL, S., M. GEROVA, T. SLADEK, M. DOSTAL, and J. VASKU
Monoaminergic innervation of coronary arteries/degenerative technique.
Congr. Pathophysiol. Int. II, Prag 1975
- 57) DONALD, D.E.
Myocardial performance after excision of the extrinsic cardiac nerves in the dog.
Circ. Res. 34, 417-423 (1974)
- 58) DONALD, D.E., D.A. FERGUSON, and S.E. MILBURN
Effect of beta-adrenergic receptor blockade on racing performance of greyhounds with normal and with denervated hearts.
Circ. Res. 22, 127-134 (1968)
- 59) DONALD, D.E., S.E. MILBURN, and J.T. SHEPHERD
Effect of cardiac denervation on the maximal capacity for exercise in the racing greyhound.
J. Appl. Physiol. 19, 849-852 (1964)
- 60) DONALD, D.E., D.J. ROWLANDS, and D.A. FERGUSON
Similarity of blood flow in the normal and the sympathetomized dog hind limb during graded exercise.
Circ. Res. 26, 185-191 (1970)
- 61) DONALD, D.E., and S.L. SAMUELOFF
Exercise tachycardia not due to blood-borne agents in canine cardiac denervation.
Amer. J. Physiol. 211, 703-711 (1966)
- 62) DONALD, D.E., and J.T. SPHEHERD
Response to exercise in dogs with cardiac denervation.
Amer. J. Physiol. 205, 393-400 (1963)
- 63) DONALD, D.E., and J.T. SHEPHERD
Initial cardiovascular adjustment to exercise in dogs with chronic cardiac denervation.
Amer. J. Physiol. 207, 1325-1329 (1964)
- 64) DONALD, D.E., and J.T. SHEPHERD
Sustained capacity for exercise in dogs after complete cardiac denervation.
Amer. J. Cardiol. 14, 853-859 (1964)
- 65) DRASKOCZY, P.R., and U. TRENDELENBURG
Intraneuronal and extraneuronal accumulation of sympathomimetic amines in the isolated nictitating membrane of the cat.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 174, 290-306 (1970)
- 66) DRESDEN, M.H.
Denervation effects on newt limb regeneration: DNA, RNA and protein synthesis.
Dev. Biol. 19, 311-320 (1969)

- 67) DUBOCOVICH, M.L., and S.Z. LANGER
Negative feed-back regulation of noradrenaline release
by nerve stimulation in the perfused cat's spleen:
Differences in potency of phenoxybenzamine in blocking
the pre- and post-synaptic adrenergic receptors.
J. Physiol. 237, 505-519 (1974)
- 68) EBERT, P.A., R.J. ALLGOOD, and D.C. SABISTON
Antiarrhythmic effects of cardiac denervation.
Ann. Surg. 168, 728-735 (1968)
- 69) EDVINSSON, L., C. OWMAN, E. ROSENGREN, and K.A. WEST
Noradrenaline in pial vessels chorioid plexus, and iris
during two weeks after sympathetic ganglionectomy or
decentralization.
Acta physiol. scand. 85, 201 (1972)
- 70) EISENFELD, A.J., L. LANDSBERG, and J. AXELROD
Effect of drugs on the accumulation and metabolism of
extraneuronal norepinephrine in the rat heart.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 158, 378-385 (1967)
- 71) ENERO, M.A., S.Z. LANGER, R.P. ROTHLIN, and F.J.E. STEFANO
Role of the α -adrenoceptor in regulating noradrenaline
overflow by nerve stimulation.
Brit. J. Pharmacol. 44, 672-688 (1972)
- 72) ENGELMAN, K., and B. PORTNOY
Sensitive double-isotope derivative assay for norepi-
nephrine.
Circ. Res. 26, 53-57 (1970)
- 73) ENGELMAN, K., B. PORTNOY, and W. LOVENBERG
Sensitive and specific double-isotope derivative method
for the determination of catecholamines in biological
specimens.
Amer. J. Med. Sci. 255, 259-268 (1968)
- 74) EULER von, U.S., and F. LISHAJKO
Catecholamine release and uptake in isolated adrenergic
nerve granules.
Acta physiol. scand. 57, 468-480 (1963)
- 75) EULER von, U.S., and F. LISHAJKO
Uptake of L- and D-isomers of catecholamines in adrener-
gic nerve granules.
Acta physiol. scand. 60, 217-222 (1964)
- 76) EULER von, U.S., and F. LISHAJKO
Uptake of catecholamines in the rabbit heart after
depletion with decaborane.
Life Sci. 4, 969-972 (1965)
- 77) EULER von, U.S., L. STJÄRNE, and F. LISHAJKO
Uptake of radioactively labelled DL-catecholamines in
isolated adrenergic nerve granules with and without
reserpine.
Life Sci. 2, 878-885 (1963)

- 78) FARNEBO, F.O., and B. HAMBERGER
Effects of desipramine, phentolamine and phenoxybenzamine
on the release of noradrenaline from isolated tissues.
J. Pharm. Pharmacol. 22, 855-857 (1970)
- 79) FILLENZ, M.
Fine structure of noradrenaline storage vesicles in
nerve terminals of the rat vas deferens.
Phil. Trans. R. Soc. 261, 319-323 (1971)
- 80) FINCH, L., G. HAEUSLER, H. KUHN, and H. THOENEN
Rapid recovery of vascular adrenergic nerves in the rat
after chemical sympathectomy with 6-hydroxydopamine.
Brit. J. Pharmacol. 48, 59-72 (1973)
- 81) FISCHER, J.E., J. MUSACCHIO, I.J. KOPIN, and J. AXELROD
Effects of denervation on the uptake and β -hydroxylation
of tyramine in the rat salivary gland.
Life Sci. 3, 413-419 (1964)
- 82) FISCHER, J.E., and S. SNYDER
Disposition of Norepinephrine- H^3 in sympathetic ganglia.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 150, 190-195 (1965)
- 83) FOLKOW, B.
Impulse frequency in sympathetic vasomotor fibres corre-
lated to the release and elimination of the transmitter.
Acta physiol. scand. 25, 49-76 (1952)
- 84) FURCHGOTT, R.F.
Pharmacological differentiation of adrenergic receptors.
Ann. NY Acad. Sci. 139, 553-570 (1967)
- 85) FURCHGOTT, R.F.
The classification of adrenoceptors (adrenergic recep-
tors). An evaluation from the standpoint of receptor
theory.
In: Handbook of Experimental Pharmacology 23, Eds.:
H. BLASCHKO, and E. MUSCHOLL, Springer Verlag, 1972
- 86) GAUTHIER, P., R.A. NADEAU, and J. DeCHAMPLAIN
Acute and chronic cardiovascular effects of 6-OH-DA
in dogs.
Circ. Res. 31, 207-217 (1972)
- 87) GAUTHIER, P., R.A. NADEAU, and J. DeCHAMPLAIN
Cardiovascular reactivity in the dog after chemical sym-
pathectomy with 6-hydroxydopamine.
Canad. J. Physiol. Pharmacol. 52, 590-601 (1974)
- 88) GEFFEN, L.
The effect of desmethyylimipramine upon the overflow of
sympathetic transmitter from the cat's spleen.
J. Physiol. 181, 69 (1965)
- 89) GEFFEN, L.B., and A. OSTBERG
Distribution of granular vesicles in normal and constrict-
ed sympathetic neurones.
J. Physiol. 204, 583-592 (1969)

- 90) GILLESPIE, J.S., and D.N.H. HAMILTON
A possible active transport of noradrenaline into arterial smooth muscle cells.
J. Physiol. 192, 30 (1967)
- 91) GILLESPIE, J.S., D.N.H. HAMILTON, and R.J.A. HOSIE
The extraneuronal uptake and localization of noradrenaline in the cat spleen and the effect on this of some drugs, of cold and of denervation.
J. Physiol. 206, 563-590 (1970)
- 92) GILLIS, C.N.
Altered cardiac retention of exogenous noradrenaline produced by stress in young rabbits.
Nature 207, 1302-1304 (1965)
- 93) GLICK, G., W.H. PLAUTH, and E. BRAUNWALD
Circulatory response to hypoxia in unanesthetized dogs with and without cardiac denervation.
Amer. J. Physiol. 207, 753-758 (1964)
- 94) GOLDMAN, H., and D. JACOBOWITZ
Correlation of norepinephrine content with observations of adrenergic nerves after a single dose of 6-hydroxydopamine in the rat.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 176, 119-133 (1971)
- 95) GRAEFE, K.H., and E. ECKERT
On the stereoselectivity of the neuronal uptake in the cat's nictitating membrane.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 275, 45-68 (1972)
- 96) GREENFIELD, L.J., P.A. EBERT, P.A. AUSTEN, and A.G. MORROW
Effect of total cardiac denervation on the cardiovascular responses to hypothermia and acute hemorrhage.
Surgery 51, 356-359 (1962)
- 97) GREENFIELD, L.J., and P.A. EBERT
Cardiac denervation effect in hypoxia and hypercapnia.
Arch. Surg. 87, 717-721 (1963)
- 98) GRILLO, M.A.
Electron microscopy of sympathetic tissues.
Pharmacol. Rev. 18, 387-399 (1966)
- 99) GUTH, L., P.J. DEMPSEY, and T. COOPER
Maintenance of neurotrophically regulated proteins in denervated skeletal and cardiac muscle.
Exp. Neurol. 22, 478-488 (1971)
- 100) HAEUSLER, G.
Short and long term effects of 6-hydroxydopamine on peripheral organs.
In: 6-Hydroxydopamine and Catecholamine Neurons, Eds.: T. MALMFORS, and H. THOENEN, pp. 193-204, North Holland, Amsterdam, 1971

- 101) HAEUSLER, G.
Early pre-postjunctional effects of 6-hydroxydopamine.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 178, 49-62 (1971)
- 102) HAEUSLER, G., W. HAEFELY, and H. THOENEN
Chemical sympathectomy of the cat with 6-hydroxydopamine.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 170, 50-61 (1969)
- 103) HAGGENDAL, J.
Some further aspects on the release of the adrenergic transmitter.
Bayer Symposium II, 100-109
- 104) HAMBERGER, B., K.A. NORBERG, and L. OLSON
Extraneuronal binding of catecholamines and 3,4-dihydroxyphenylalanine (dopa) in salivary glands.
Acta physiol. scand. 69, 1-12 (1967)
- 105) HEIKKILA, R., and G. COHEN
Inhibition of biogenic amine uptake by hydrogen peroxide: A mechanism for toxic effects of 6-hydroxydopamine.
Science 172, 1257-1258 (1971)
- 106) HEIKKILA, R., and G. COHEN
Further studies on the generation of hydrogen peroxide by 6-hydroxydopamine. Potentiation by ascorbic acid.
Mol. Pharmacol. 8, 241-248 (1972)
- 107) HEIKKILA, R., and G. COHEN
In vivo generation of hydrogen peroxide from 6-hydroxydopamine.
Experientia 28, 1197-1198 (1972)
- 108) HEIKKILA, R., and G. COHEN
6-Hydroxydopamine: Evidence for superoxide radical as an oxidative intermediate.
Science 181, 456-457 (1973)
- 109) HEIKKILA, R., C. MYTILINEOU, L. COTE, and G. COHEN
Evidence for degeneration of sympathetic nerve terminals caused by the ortho- and para-quinones of 6-hydroxydopamine.
J. Neurochem. 20, 1345-1350 (1973)
- 110) HENNEMANN, H.M., and U. TRENDELENBURG
Effect of the adrenergic neurone blocker β -TM₁₀ on the depletion of noradrenaline induced by denervation or reserpine.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 265, 363-371 (1970)
- 111) HELLARP, N.A.
Structure of the synapse and the peripheral innervation apparatus of the autonomic nervous system.
Acta anat. 2, Suppl. IV (1946)
- 112) HILLMAN, H., E.V. CAMPBELL, and H. McILWAIN
Membrane potentials in isolated and electrically stimulated mammalian cerebral cortex.
J. Neurochem. 10, 325-329 (1963)

- 113) HIMMS-HAGEN, J.
Effects of catecholamines on metabolism.
In: Handbook of Experimental Pharmacology 23, Eds.:
H. BLASCHKO, and E. MUSCHOLL, Springer Verlag, 1972
- 114) HOLTZ, J.
Bedeutung der sympathischen Koronarinnervation für
Regulation und transmurale Verteilung der Myokard-
durchblutung.
Habilitationsschrift vorgelegt München, 1975
- 115) HOLTZ, J., W. v.RESTORFF, and E. BASSENGE
Coronary and systemic hemodynamics in chemically sym-
pathectomized dogs.
Adv. Exp. Med. Biol. 39, 73-80 (1973)
- 116) IVERSEN, L.L.
The uptake of noradrenaline by the isolated perfused
rat heart.
Brit. J. Pharmacol. Chemother. 21, 523-537 (1963)
- 117) IVERSEN, L.L.
The uptake of catecholamines at high perfusion con-
centrations in the rat isolated heart: A novel cate-
cholamine uptake process.
Brit. J. Pharmacol. 25, 18-33 (1965)
- 118) IVERSEN, L.L.
Discussion remarks: In 6-hydroxydopamine and catechol-
amine neurons, Eds.: T. MALMFORS, and H. THOENEN,
p. 351, North-Holland, Amsterdam, 1971
- 119) IVERSEN, L.L., J. GLOWINSKI, and J. AXELROD
The uptake and storage of H^3 -Norepinephrine in the
reserpine-pretreated rat heart.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 150, 173-183 (1965)
- 120) IVERSEN, L.L., J. GLOWINSKI, and J. AXELROD
The physiologic disposition and metabolism of norepi-
nephrine in immunosympathectomized animals.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 151, 273-284 (1966)
- 121) IVERSEN, L.L.
The uptake and storage of noradrenaline in sympathe-
tic nerves.
Cambridge University Press, London, 1967
- 122) IVERSEN, L.L., J. DeCHAMPLAIN, J. GLOWINSKI, and
J. AXELROD
Uptake, storage and metabolism of norepinephrine in
tissues of the developing rat.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 157, 509-516 (1967)
- 123) IVERSEN, L.L., B. JARROTT, and S.Z. LANGER
Monoamine oxidase and catechol-O-methyl transferase
activities in cat nictitating membrane and rat and
guinea pig vas deferens after sympathectomy.
Brit. J. Pharmacol. 34, 693-694 (1968)

- 124) IVERSEN, L.L., B. JARROTT, and M.A. SIMMONDS
Differences in the uptake and metabolism of (+)- and (-)-noradrenaline.
Brit. J. Pharmacol. 43, 845-855 (1971)
- 125) IVERSEN, L.L., and S.Z. LANGER
Effects of phenoxybenzamine on the uptake and metabolism of noradrenaline in the rat heart and vas deferens.
Brit. J. Pharmacol. 37, 627-637 (1969)
- 126) IWAYAMA, T.
Ultrastructural changes in the nerves innervating the cerebral artery after sympathectomy.
Z. Zellforschung 109, 465 (1970)
- 127) JOCHIMSEN, P.R., and W.G. HARTFALL
Per axillary upper extremity sympathectomy: Technique reviewed and clinica experience.
Surgery 71, 686-693 (1972)
- 128) JONSSON, G.
Effects of 6-hydroxydopamine on uptake, storage and subcellular distribution of noradrenaline.
In: 6-Hydroxydopamine and Catecholamine Neurons Eds.: T. MALMFORS, and H. THOENEN, pp. 87-100, North-Holland, Amsterdam, 1971
- 129) JONSSON, G., and C. SACHS
Neurochemical properties of adrenergic nerves regenerated after 6-OH-DA.
J. Neurochem. 19, 2577-2585 (1972)
- 130) KATZ, R.J., and I.J. KOPIN
Electrical field-stimulated release of norepinephrine-³H from rat atrium: Effects of ions and drugs.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 169, 229-236 (1969)
- 131) KIRPEKAR, S.M., and P. CERVONI
Effect of cocaine, phenoxybenzamine and phentolamine on the catecholamine output from spleen and adrenal medulla.
J. Pharmac. Exp. Ther. 142, 59-70 (1963)
- 132) KIRPEKAR, S.M., P. CERVONI, and R.F. FURCHGOTT
Catecholamine content of the cat nictitating membrane following procedures sensitizing it to norepinephrine.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 135, 180-190 (1962)
- 133) KIRSHNER, N., and O.H. VIVEROS
The secretory cycle in the adrenal medulla.
Pharmacol. Rev. 24, 385-398 (1972)
- 134) KOERKER, R.L., and N.C. MORAN
Evaluation of the inhibitory effect of cocaine to potentiate the responses to cardiac sympathetic nerve stimulation in the dog.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 178, 482-496 (1971)

- 135) KONTOS, H.A., ZUBAIR-ul-HASSAN, M.D. THAMES, and R.R. LOWER
Circulatory responses to hemorrhage in dogs with cardiac autotransplantation.
Amer. J. Physiol. 220, 621-623 (1971)
- 136) KOPIN, I.J., and E.K. GORDON
Metabolism of norepinephrine- H^3 released by tyramine and reserpine.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 138, 351-359 (1962)
- 137) KOPIN, I.J., G. HERTTING, and E.K. GORDON
Fate of norepinephrine- H^3 in the isolated perfused rat heart.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 138, 34-40 (1962)
- 138) KOSTRZEWA, R.M., and D.M. JACOBOWITZ
Pharmacological actions of 6-hydroxydopamine.
Pharmacol. Rev. 26, 199-288 (1974)
- 139) LANGER, S.Z.
Presynaptic regulation of catecholamine release.
Biochem. Pharmacol. 23, 1793-1800 (1974)
- 140) LANGER, S.Z.
Regulation of transmitter release.
Second. Int. Symp. Vasc. Neuroeffector Mech., Odense, 1975
- 141) LANGER, S.Z., and M.A. ENERO
The potentiation of responses to adrenergic nerve stimulation in the presence of cocaine: Its relationship to the metabolic fate of released norepinephrine.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 191, 431-443 (1974)
- 142) LAWRENTJEW, B.I.
Über die Erscheinung der Degeneration und Regeneration im sympathischen Nervensystem.
Z. mikr.-anat. Forsch. 2, 201-223 (1925)
- 143) LEVER, J.D., T.L.B. SPRIGGS, C. IVENS, F. JOO, D.R. MOTTRAM, and J.D.P. GRAHAM
Vasomotor innervation in the hind limb muscles of the normal and 6-hydroxydopamine treated cat.
Z. Zellforschung Mikroskop. Anat. 122, 389-396 (1971)
- 144) LEVIN, J.A.
The uptake and metabolism of 3H -1- and 3H -dl-norepinephrine by intact rabbit aorta and by isolated adventitia and media.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 190, 210-226 (1974)
- 145) LI, C.L., and H. McILWAIN
Maintenance of resting membrane potentials in slices of mammalian cerebral cortex and other tissues in vitro.
J. Physiol. 139, 178-190 (1957)

- 146) LIGHTMAN, S., and L.L. IVERSEN
The role of uptake in the extraneuronal metabolism of noradrenaline in the isolated rat heart.
Brit. J. Pharmacol. 37, 638-649 (1969)
- 147) LINDMAR, R., and K. LÖFFELHOLZ
Neuronal and extraneuronal uptake and efflux of catecholamines in the isolated rabbit heart.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 284, 63-92 (1974)
- 148) LINDMAR, R., and K. LÖFFELHOLZ
The neuronal efflux of noradrenaline: Dependency on sodium and facilitation by quabain.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 284, 93-100 (1974)
- 149) LINDMAR, R., and E. MUSCHOLL
Die Wirkung von Pharmaka auf die Elimination von Noradrenalin aus der Perfusionsflüssigkeit und die Noradrenalinaufnahme in das isolierte Herz.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 247, 469-492 (1964)
- 150) LJUNGDAHL, A., T. HÖKFELT, G. JONSSON, and C. SACHS
Autoradiographic demonstration of uptake and accumulation of ³H-6-hydroxydopamine in adrenergic nerves.
Experientia 27, 297-299 (1971)
- 151) LOWER, R.R., and N.E. SHUMWAY
Studies on orthotopic homotransplantation of the canine heart.
Surg. Forum 11, 18-19 (1960)
- 152) LUCO, C.V., and J.V. LUCO
Sympathetic effects on fibrillary activity of denervated striated muscle.
J. Neurophysiol. 34, 1066-1071 (1971)
- 153) MALLART, A., and A.R. MARTIN
The relation between quantum content and facilitation at the neuromuscular junction of the frog.
J. Physiol. 196, 593-604 (1968)
- 154) MALMFORS, T.
Studies on adrenergic nerves. The use of rat and mouse iris for direct observation on their physiology and pharmacology at cellular and subcellular levels.
Acta physiol. scand. 64, Suppl. 248 (1965)
- 155) MALMFORS, T.
The effects of 6-hydroxydopamine on the adrenergic nerves as revealed by the fluorescence histochemical method.
In: 6-Hydroxydopamine and Catecholamine Neurons, Amsterdam, Eds.: T. MALMFORS, and H. THOENEN pp. 47-58, 1971

- 156) MALMFORS, T., and C. SACHS
Direct studies on the disappearance of the transmitter and changes in the uptake storage mechanisms of de-generating adrenergic nerves.
Acta physiol. scand. 64, 211-223 (1965)
- 157) MALMFORS, T., and C. SACHS
Degeneration of adrenergic nerves produced by 6-hydroxydopamine.
Europ. J. Pharmacol. 3, 89-92 (1968)
- 158) MATHES, P., C. COWAN, and S. GUDBJARNASON
Storage and metabolism of norepinephrine after experimental myocardial infarction.
Amer. J. Physiol. 220, 27-32 (1971)
- 159) MATHES, P., and S. GUDBJARNASON
Subcellular distribution of norepinephrine in the canine heart following experimental myocardial infarction.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 135, 504-508 (1970)
- 160) MIZERES, W.J.
The anatomy of the autonomic nervous system in the dog.
Amer. J. Anat. 96, 285-318 (1955)
- 161) MONTANARI, R., E. COSTA, M.A. BEVAN, and B.B. BRODIE
Turnover rates of norepinephrine in hearts of intact mice, rats and guinea-pigs using tritiated norepinephrine.
Life Sci. 2, 232-240 (1963)
- 162) NAGATSU, T., L.A. RUST, and V. DeQUATTRO
The activity of tyrosine hydroxylase and related enzymes of catecholamine biosynthesis and metabolism in dog kidney. - Effects of denervation.
Biochem. Pharmacol. 18, 1441-1446 (1969)
- 163) NEFF, N.H., T.N. TOZER, W. HAMMER, E. COSTA, and B.B. BRODIE
Application of steady-state kinetics to the uptake and decline of ^3H -norepinephrine in the rat heart.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 160, 48-60 (1968)
- 164) NONIDEZ, J.F.
Studies on the innervation of the heart.
Amer. J. Anat. 65, 361-401 (1939)
- 165) PEISS, C.N., and J.W. MANNING
Effects of sodium pentobarbital on electrical and reflex activation of the cardiovascular system.
Circ. Res. 14, 228 (1964)
- 166) POTTER, L.T., and J. AXELROD
Subcellular localization of catecholamines in the tissues of the rat.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 142, 291-298 (1963)

- 167) POTTER, L.T., and J. AXELROD
Properties of norepinephrine storage particles of the rat heart.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 142, 299-305 (1963)
- 168) POTTER, L.T., T. COOPER, V.L. WILLMAN, and D.E. WOLFE
Release and metabolism of norepinephrine in normal and transplanted heart.
Circ. Res. 16, 468-481 (1965)
- 169) QUILLIAM, J.P., and D.L. TAMARIN
Ultrastructural changes in the superior cervical ganglion of the rat following preganglionic denervation.
J. Physiol. 189, 13-15 (1967)
- 170) RAMIREZ, B., and J.V. LUCO
Some physiological and biochemical features of striated muscles re-innervated by preganglionic sympathetic fibers.
J. Neurobiol. 4, 525-533 (1973)
- 171) RANDALL, W.C., J.A. ARMOUR, W.P. GEIS, and D.B. LIPPINCOTT
Regional cardiac distribution of the sympathetic nerves.
Fed. Proc. 31, 1199-1208 (1972)
- 172) REHN, N.O.
Effect of decentralisation on the content of catecholamines in the spleen and kidney of the cat.
Acta physiol. scand. 42, 309-312 (1958)
- 173) ROBINSON, G.A., R.W. BUTCHER, and E.W. SUTHERLAND
Relation of hormone receptors to adenyl cyclase.
In: Fundamental Concepts of Drug-Receptors Interactions, Eds: J.F. DANIELLI, J.F. MORAN, and D.J. TRIGGLE.
New York, Academic Press, 1970
- 174) RUDOLPH, A.M., and M.A. HEYMANN
The circulation of the fetus in utero. Methods for studying distribution on blood flow, cardiac output and organ flow.
Circ. Res. 21, 163-184 (1967)
- 175) SACHS, C.
Effect of 6-hydroxydopamine in vitro on the adrenergic neuron.
In: 6-Hydroxydopamine and Catecholamine Neurons, Eds.: T. MALMFORS, and H. THOENEN, Amsterdam 1971, 59-74
- 176) SACHS, C., and G. JONSSON
Mechanisms of action of 6-hydroxydopamine.
Biochem. Pharmacol. 24, 1-8 (1975)
- 177) SANER, A., and H. THOENEN
Model experiments on the molecular mechanism of 6-hydroxydopamine.
Mol. Pharmacol. 7, 147-154 (1971)

- 178) SANER, A., and H. THOENEN
Contributions to the molecular mechanism of action
of 6-hydroxydopamine.
In: 6-Hydroxydopamine and Catecholamine Neurons, Eds.:
T. MALMFORS, and H. THOENEN, pp. 265-275, North-
Holland, Amsterdam, 1971
- 179) SAWYER, M.E., K. MAC, and T. SCHLOSSBERG
Studies of homeostasis in normal, sympathectomized,
and ergotamized animals.
Amer. J. Physiol. 104, 172-203 (1933)
- 180) SCHAAL, S.F., A.G. WALLACE, and W.C. SEALY
Protective influence of cardiac denervation against
arrhythmias of myocardial infarction.
Cardiovasc. Res. 2, 241-244 (1969)
- 181) SCHROLD, J., and O.A. NEDERGAARD
Neuronal selectivity of ³H-noradrenaline outflow in-
duced by electrical-field stimulation of an isolated
blood vessel.
Second Int. Symp. Vasc. Neuroeffector Mech., Odense 1975
- 182) SCHURALEW, A.N.
Die Herznerven des Hundes.
Z. Anat. Entwicklungsgeschichte 86, 655-687 (1928)
- 183) SEDVALL, G.C., and I.J. KOPIN
Influence of sympathetic denervation and nerve impulse
activity of tyrosine hydroxylase in the rat submaxillary
gland.
Biochem. Pharmacol. 16, 39-46 (1967)
- 184) SHASKAN, E.G., and S.H. SNYDER
Kinetics of serotonin accumulation into slices from
rat brain: relationship to catecholamine uptake.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 175, 404-418 (1970)
- 185) SIEGEL, J.H., J.P. GILMORE, and S.J. SARNOFF
Myocardial extraction and production of catecholamines.
Circ. Res. 2, 1336-1350 (1961)
- 186) SIGGINS, G.R., and F.E. BLOOM
Cytochemical and physiological effects of 6-hydroxy-
dopamine on periarteriolar nerves of frogs.
Circ. Res. 27, 23-38 (1970)
- 187) SIMMONDS, M.A., and C.N. GILLIS
Uptake of normetanephrine and norepinephrine by cocaine-
treated rat heart.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 159, 283-289 (1968)
- 188) SINGER, M., and J.D. CASTON
Neurotrophic dependence of macromolecular synthesis
in the early limb regenerate of the newt, triturus.
J. Embryol. Exp. Morphol. 28, 1-11 (1972)

- 189) SMITH, C.B., U. TRENDLENBURG, S.Z. LANGER, and T.H. TSAI
The relation of retention of norepinephrine- H^3 to the norepinephrine content of the nictitating membrane of the spinal cat during development of denervation supersensitivity.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 151, 87-94 (1966)
- 190) SOMOGYI, J.
Die klinische Bedeutung der Transport-Adenosintriphosphatase.
Med. Welt 26, 1076-1080 (1975)
- 191) STARKE, K.
Sympathomimetic inhibition of adrenergic and cholinergic transmission in the rabbit heart.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 274, 18-45 (1972)
- 192) STARKE, K., H. MONTEL, W. GAYK, and R. MERKER
Comparison of the effects of clonidine on pre- and postsynaptic adrenoceptors in the rabbit pulmonary artery.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 285, 133-150 (1974)
- 193) STARKE, K., H. MONTEL, and H.J. SCHÜMANN
Influence of cocaine and phenoxybenzamine on noradrenaline uptake and release.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 270, 210-214 (1971)
- 194) STEGMANN, T., and W. REBEL
Katecholaminfluoreszenz im Myokard bei tierexperimenteller Herzhypertrophie.
Med. Welt 26, 950-955 (1975)
- 195) STJÄRNE, L.
Studies of catecholamine uptake storage and release mechanisms.
Acta physiol. scand. 62, Suppl. 228 (1964)
- 196) STJÄRNE, L.
Prostaglandin-versus α -adrenoceptor mediated control of sympathetic neurotransmitter secretion in guinea-pig isolated vas deferens.
Europ. J. Pharmacol. 22, 233-238 (1973)
- 197) STJÄRNE, L.
Inhibitory secretion from sympathetic nerves as a function of external calcium.
Prostaglandins 2, 105-109 (1973)
- 198) STJÄRNE, L.
Dual α -adrenoceptor mediated control of secretion of sympathetic neurotransmitter: One mechanism dependent and one independent of prostaglandin E.
Prostaglandins, 2, 111-116 (1973)

- 199) STJÄRNE, L.
Comparison of secretion of sympathetic neurotransmitter induced by nerve stimulation with that evoked by high potassium, as triggers of dual alpha-adrenoceptor mediated negative feedback control of noradrenaline secretion.
Prostaglandins 3, 421-426 (1973)
- 200) STJÄRNE, L., U.S. von EULER
Stereospecificity of amine uptake mechanism in nerve granules.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 150, 335-340 (1965)
- 201) STJÄRNE, L., and K. GRIPE
Prostaglandin-dependent and -independent feedback control of noradrenaline secretion in vasoconstrictor nerves of normotensive human subjects.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 280, 441-446 (1973)
- 202) STONE, C.A., C.C. PORTER, J.M. STAVORSKI, C.T. LUDDEN and I.A. TOTARO
Antagonism of certain effects of catecholamine-depleting agents by antidepressant and related drugs.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 144, 196-204 (1964)
- 203) STRÖMBLAD, B.C.R.
Supersensitivity and amine oxidase activity in denervated salivary glands.
Acta physiol. scand. 36, 1 (1956)
- 204) THOENEN, H.
Surgical, immunological and chemical sympathectomy. Their application in the investigation of the physiology and pharmacology of the sympathetic nervous system. In: Handbook of Experimental Pharmacology Eds.: H. BLASCHKO, and E. MUSCHOLL, Springer Verlag, 1972
- 205) THOENEN, H., W. HAEFELY, K.F. GEY, and A. HÜRLIMANN
Diminished effect of sympathetic nerve stimulation in cats pretreated with 5-hydroxydopa; Formation and liberation of false adrenergic transmitters.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 259, 17-33 (1967)
- 206) THOENEN, H., and J.P. TRANZER
Chemical sympathectomy by selective destruction of adrenergic nerve endings with 6-hydroxydopamine.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 261, 271-288 (1968)
- 207) THOENEN, H., and J.P. TRANZER
The pharmacology of 6-hydroxydopamine.
Ann. Rev. Pharmacol. 13, 169-180 (1973)
- 208) TRANZER, J.P., and J.G. RICHARDS
Fine structural aspects of the effect of 6-hydroxydopamine on peripheral adrenergic neurons.
In: 6-Hydroxydopamine and Catecholamine Neurons, Eds.: T. MALMFORS, and H. THOENEN, Amsterdam, 1971, 15-31

- 209) TRANZER, J.P., and H. THOENEN
Ultra-morphologische Veränderungen der sympathischen
Nervenendigungen der Katze nach Vorbehandlung mit
5- und 6-hydroxy-dopamin.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 257, 343-344
(1967)
- 210) TRANZER, J.P., and H. THOENEN
Electromicroscopic localization of 5-hydroxydopamine
(3,4,5-trihydroxy-phenyl-ethylamine), a new false
sympathetic transmitter.
Experientia 23, 743-745 (1967)
- 211) TRANZER, J.P., and H. THOENEN
An electromicroscopic study of selective acute dege-
neration of sympathetic nerve terminals after adminis-
tration of 6-hydroxydopamine.
Experientia 24, 155-156 (1968)
- 212) TRENDLENBURG, U.
Modification of the effect of tyramine by various
agents and procedures.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 134, 8-17 (1961)
- 213) TRENDLENBURG, U., and J.R. CROUT
The norepinephrine stores of isolated atria of guinea-
pigs treated with reserpine.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 145, 151-161 (1964)
- 214) TSAKIRIS, A.G., D.E. DONALD; W.J. RUTISHAUSER, N.
BANCHERO, and E.H. WOOD
Cardiovascular responses to hypertension and hypo-
tension in dogs with denervated hearts.
J. Appl. Physiol. 27, 817-821 (1969)
- 215) UHLIG, W., H. BÖHNISCH, and U. TRENDLENBURG
The O-methylation of extraneuronally stored isopre-
naline in the perfused heart.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 283, 245-261
(1974)
- 216) VAN ORDEN, L.S., K.G. BENSCH, S.Z. LANGER, and
U. TRENDLENBURG
Histochemical and fine structural aspects of the on-
set of denervation supersensitivity in the nictitating
membrane of the spinal cat.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 157, 274-283 (1967)
- 217) VARAGIC, V.M., and T. KAZIC
The acute effect of 6-hydroxydopamine on the blood
pressure responses to eserine and tyramine in the rat.
Neuropharmacol. 9, 97-102 (1970)
- 218) VOLICER, L.
Kinetics of norepinephrine metabolism in the rat heart
in vivo.
Biochem. Pharmacol. 23, 697-703 (1974)

- 219) WALTMAN, S., and M. SEARS
Catechol-O-methyl-transferase and monoamine oxidase
activity in the ocular tissues of albino rabbits.
Invest. Ophthalm. 3, 601-605 (1964)
- 220) WEGMANN, A., C. CHIBA, A. CHRYSOHOV, and J.R. BING
Catecholamines in homologous heart grafts.
Proc. Soc. Exp. Biol. 109, 543-545 (1962)
- 221) WEINER, N., S.Z. LANGER, and U. TRENDELENBURG
Demonstration by the histochemical fluorescence method
of the prolonged disappearance of catecholamines from
the denervated nictitating membrane of the cat.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 157, 284-289 (1967)
- 222) WESTFALL, T.C.
Uptake and exchange of catecholamines in rat tissues
after administration of D- and L-adrenaline.
Acta physiol. scand. 63, 336-342 (1965)
- 223) WHITBY, L.G., J. AXELROD, and H. WEIL-MALHERBE
The fate of ^3H -norepinephrine in animals.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 132, 193-201 (1961)
- 224) WILLMAN, V.L., T. COOPER, L.G. CIAN, and C.R. HANLON
Neural response following autotransplantation of the
canine heart.
Circulation 27, 713 (1963)
- 225) WILLMAN, V.L., T. COOPER, and C.R. HANLON
Return of neural responses after autotransplantation
of the heart.
Amer. J. Physiol. 207, 187 (1964)
- 226) WOOLARD, H.H.
The innervation of the heart.
J. Anat. 60, 345-373 (1926)
- 227) YAMAGUCHI, N., J. DeCHAMPLAIN, and R. NADEAU
Correlation between the response of the heart to sym-
pathetic stimulation and the release of endogenous
catecholamines into the coronary sinus of the dog.
Circ. Res. 36, 662-668 (1975)

LEBENS LAUF

Am 26. Juli 1950 wurde ich als zweites Kind des Konditor-meisters Emeran Mayer und seiner Frau Ruth, geb. Miller, in Traunstein geboren. Nach 4 Jahren Volksschule trat ich in das Gymnasium der Stadt Traunstein, mathematisch-naturwissenschaftlicher Zweig - ein. Dort legte ich im Juni 1970 die Reifeprüfung ab.

Ich begann das Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität München im Wintersemester 1970/1971, absolvierte die ärztliche Vorprüfung im Mai 1973 und werde im Frühjahr 1976 das Staatsexamen ablegen.

Herrn Prof. E. Bassenge und Herrn Dr. J. Holtz danke ich besonders für ihre wissenschaftliche Anleitung und Unterstützung bei meiner Arbeit.

Fräulein S. Lessnow, Frau Ch. Müller und Herrn Dr. W. v. Restorff möchte ich für ihre sorgfältige Hilfe bei dem praktischen Teil dieser Arbeit danken.

Die Entwicklung und Verifizierung der regionalen Myokardsympathektomie sowie die Durchblutungsmessungen an regional sympathektomierten Herzen wurden zusammen mit Herrn Dr. J. Holtz durchgeführt und bilden einen Teil seiner Habilitationsarbeit.

